

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

**Análisis del ritmo circadiano de la presión intraocular en
pacientes hipertensos oculares y en sujetos normales**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Eva Vico Ruiz

Directores

Julián García Feijoo

José M^a Martínez de la Casa Fernández-Borrella

Madrid, 2017

**ANÁLISIS DEL RITMO CIRCADIANO DE LA
PRESIÓN INTRAOCULAR EN PACIENTES
HIPERTENSOS OCULARES Y EN SUJETOS
NORMALES**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Programa de Doctorado en Oftalmología
Departamento de Oftalmología y ORL

EVA VICO RUIZ

Madrid. CURSO 2015-16

**ANÁLISIS DEL RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN
INTRAOCULAR EN PACIENTES HIPERTENSOS
OCULARES Y EN SUJETOS NORMALES**

Eva Vico Ruiz



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Oftalmología

Departamento de Oftalmología y ORL

Madrid. Curso 2015-16

Directores: Julián García Feijoo.

Catedrático de Oftalmología. UCM

José M^a Martínez de la Casa Fernández-Borrella

Profesor Titular de Oftalmología. UCM

Julián García Feijoo, Catedrático de Oftalmología del Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

Y José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella, Profesor Titular del Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada "Análisis del ritmo circadiano de la presión intraocular en pacientes hipertensos oculares y en sujetos normales" ha sido realizada bajo nuestra dirección por Eva Vico Ruiz desde el año 2008 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid a dos mil quince

Julián García Feijoo

José M^a Martínez de la Casa Fernández-Borrella

Catedrático Oftalmología

Profesor Titular Oftalmología



Hospital Clínico San Carlos

Universidad Complutense, Madrid

ÍNDICE

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN.....	11
ABSTRACT.....	19
INTRODUCCIÓN.....	26
Fisiología del sistema acuoso.....	29
Presión Intraocular.....	33
Métodos de medición de la presión intraocular.....	38
Hipertensión ocular.....	44
Factores de riesgo para la hipertensión ocular.....	48
Fluctuaciones de la presión intraocular.....	55
Teorías de la fluctuación de la presión intraocular.....	57
Factores de los que depende la presión intraocular.....	58
JUSTIFICACIÓN.....	67
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	73
MATERIAL Y MÉTODOS.....	77
Selección de pacientes.....	79
Anamnesis y exploración de los pacientes.....	82
Explicación a los pacientes	82
Conformidad de los pacientes.....	83
Protocolo del estudio tensional.....	83
Análisis de los datos.....	86

RESULTADOS	87
1. Estudio descriptivo.....	89
2. Medias, intervalos mínimo-máximo y rangos.....	92
3. Mínimos y máximos de forma global y por grupos de pacientes.....	93
4. PIO media entre las dos posiciones en HTO y en normales en cada toma horaria.....	95
5. PIO media en posición sentada y tumbada de todos los ojos en cada toma horaria.....	97
6. PIO media en posición sentado en cada toma en HTO y en normales.....	100
7. PIO media en posición tumbado en cada toma en HTO y en normales.....	103
8. Diferencias en la PIO entre las posiciones de sentado y tumbado.....	107
9. Diferencias en la PIO entre sentado y tumbado en cada una de las tomas horarias.....	108
10. Diferencias en los valores de PIO entre normales e HTO.....	110
11. Diferencias en la PIO entre ambos ojos de un mismo individuo.....	113
12. Variabilidad de la PIO en función del sexo.....	114
13. Variabilidad de la PIO en función de la edad.....	116
14. Curva de PIO “Fisiológica”.....	117
15. Análisis de la fluctuación.....	121
16. Correlación entre la PIO máxima a lo largo de 24 horas y las PIOs obtenidas en horas de consulta.....	122
17. Porcentaje de casos en los que el pico de PIO ocurrió fuera del horario de consulta.....	124
18. Porcentaje de casos en los que el valle de PIO ocurrió fuera del horario de consulta.....	125
DISCUSIÓN	129
CONCLUSIONES	167
BIBLIOGRAFÍA	171

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A Julián, director de esta tesis, por haberme dado la oportunidad de completar mi formación y de desarrollar esta tesis.

A José María, director de esta tesis, por su disponibilidad en todo momento y por haberme guiado en la elaboración de la misma.

A Cristina Fernández y Náyade, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de esta tesis.

A Pedro, Ana María y Federico por su gran ayuda en la recogida de los datos de este trabajo.

A los pacientes y a los familiares de los compañeros que han participado en el estudio de forma voluntaria.

A mis compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico, muchos de los cuales fueron mis maestros, y de los que aún sigo aprendiendo muchas cosas.

A José, Amalia y Alfredo por el tiempo robado y porque gracias a ellos soy lo que soy.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ADH: Hormona antidiurética.

AGIS: Advanced Glaucoma Intervention Study.

Am: Ante meridiem.

DL: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus.

DS: Desviación estándar.

GCAA: Glaucoma crónico de ángulo abierto.

GCAC: Glaucoma crónico de ángulo cerrado.

GCS: Glaucoma crónico simple.

GNT: Glaucoma normotensional.

GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto.

HA: Humor acuoso.

HTA: Hipertensión arterial.

HTO: Hipertensión ocular.

Min: Minutos.

MmHg: Milímetros de mercurio.

OHTS: Ocular Hipertensión Treatment Study.

PIO: Presión intraocular.

Pm: Post meridiem.

REM: Rapid Eye Movements (fase del sueño).

TAG: Tonometría de aplanación de Goldman.

μl: Microlitros.

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la PIO es importante en el diagnóstico, prevención y tratamiento del glaucoma ya que es el único factor de riesgo de dicha enfermedad tratable hoy día.

La PIO no tiene un valor estático sino que fluctúa a lo largo del día. No existen en la actualidad métodos fiables que nos permitan conocer de forma continuada estas variaciones. La realización de curvas de PIO durante 24 horas nos aporta una aproximación de estas fluctuaciones y nos permite manejar los pacientes de forma más adecuada que cuando disponemos sólo de valores aislados.

OBJETIVOS

1. Determinar el valor de la PIO media en nuestro entorno en sujetos sanos y en HTO.
2. Estudiar el comportamiento de la PIO durante 24 horas en sujetos sanos “en su ambiente natural” y en sujetos HTO en el ámbito hospitalario.
3. Conocer la variación de la PIO que se produce en función de la postura (sentado y en decúbito) en los individuos sanos y en HTO, así como analizar las relaciones existentes entre ellas.
4. Construir una “curva fisiológica” para ojos normales y HTO con la PIO en la posición en la que está el individuo en condiciones normales a la hora de esa determinación y compararlas.
5. Estudiar si existen diferencias en la PIO entre un ojo y el adelfo en un mismo individuo tanto si es normal como si es HTO.
6. Analizar la variación de la PIO en función del sexo y de la edad de los sujetos normales y en los HTO.

7. Buscar la existencia de una correlación entre los valores de PIO obtenidos en consulta y la PIO máxima que alcanza el individuo a lo largo del día, tanto si es HTO como si es normal.
8. Establecer el porcentaje de picos de PIO que ocurren fuera de los horarios habituales de consulta en los ojos tanto HTO como normales.
9. Establecer el porcentaje de nadir que ocurren fuera de los horarios habituales de consulta en los ojos tanto HTO como normales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en el que se determinó la PIO cada 4 horas durante 24 horas en sujetos normales y en pacientes HTO utilizando un tonómetro de Perkins. Las tomas se realizaron tanto en posición sentada como en posición tumbada. Los individuos normales fueron estudiados en su domicilio mientras que los HTO fueron hospitalizados.

RESULTADOS

Se reclutaron 83 ojos, 39 HTO y 44 normales.

1. La PIO media obtenida en ojos normales y en HTO en posición sentada, tumbada y de forma global se resume en la siguiente tabla 1.

	GLOBAL	SENTADO	TUMBADO
HTO	23,9±3,4	23,3±3,4	24,6±3,6
NORMALES	16,5±3,7	15,7±3,6	17,3±4,1

Tabla 1

- 2 y 3. Los valores de PIO en cada toma horaria en HTO y en normales en ambas posiciones se recogen en la tabla 2.

	HTOs	HTOt	NORMALESs	NORMALESt
8pm	24,4±4,9	25,4±4,9	16,8±4,5	17,7±4,9
12am	20,0±4	22,8±3,8	14,5±3,9	15,7±4,7
4am	21,5±3,1	24,3±4,3	14,6±4,3	16,9±5,0
8am	25,0±3	25,7±3,9	15,7±3,5	18,5±4,4
12pm	24,4±4,8	25,5±5,2	16,0±3,8	17,5±4,3
4pm	23,6±4,8	24,3±4,7	16,0±3,9	16,9±4,2

Tabla 2

4. Los valores de PIO en ojos normales y en HTO construyendo una “curva fisiológica” son los que se muestran en la tabla 3.

	8pm S	12am T	4am T	8am S	12pm S	4pm S
NORMALES	16,8±4,5	15,7±4,7	16,9±5,0	15,7±3,5	16±3,8	16±3,9
HTO	24,4±4,9	22,8±3,9	24,3±4,3	25±3,0	24,4±4,8	23,6±4,8

Tabla 3

5. La diferencia de PIO entre un ojo y el adelfo en HTO y en normales se representa en la tabla 4.

	AMBOS OJOS HTO			AMBOS OJOS NORMALES		
	OD	OI	P	OD	OI	P
SENTADO	23±3,1	24,2±3,9	0,045	16,0±2,8	16,5±3	0,103
TUMBADO	24,8±3,6	25,1±3,9	0,497	17,8±3,5	17,9±3,7	0,424

Tabla 4

6. En el estudio de la variación de la PIO en función del sexo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en posición sentada (con una $p=0,914$) ni en posición tumbada (con una $p=0,60$).

En el estudio de la variación de la PIO en función de la edad en ambas posiciones se encontraron diferencias significativas para ambos grupos de ojos con una $p<0,001$.

7. Al analizar la correlación entre las tomas de PIO que pueden realizarse en consulta y la PIO máxima a lo largo de las 24 horas se obtuvieron los resultados que muestra la tabla 5.

	8amS	12pmS	8amT	12pmT
Correlación en HTO con PIO max	0,44	0,84	0,68	0,70
	p=0,005	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Correlación en normales con PIO max	0,68	0,71	0,92	0,86
	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tabla 5

8. El porcentaje de picos que ocurren fuera de los horarios de consulta matutinos se muestran en la tabla 6.

	Sentado	Tumbado
HTO	43,59	38,46
Normales	61,36	54,55

Tabla 6

9. El porcentaje de valles que ocurren fuera de los horarios de consulta matutinos se muestran en la tabla 7.

	Sentado	Tumbado
HTO	89,74	87,18
Normales	75	81,82

Tabla 7

CONCLUSIONES

1. La PIO media en nuestro entorno es mayor en ojos HTO que en normales de forma significativa, tanto de forma global como en ambas posiciones.
2. La curva de PIO de 24 horas tiene un comportamiento muy similar en ojos normales y en ojos HTO. Del mismo modo se comporta de forma prácticamente igual en decúbito y en posición sentada. Sólo la curva obtenida en ojos normales en posición sentada presenta alguna diferencia sutil respecto a las otras tres.

3. La PIO media es mayor de forma significativa en ambos grupos de ojos en decúbito respecto a la posición sentada. Esta diferencia entre ambas posiciones es significativa en todas las tomas horarias en ojos normales, mientras que en ojos HTO es significativa sólo en dos tomas horarias.
4. La “ curva fisiológica” se comporta de forma diferente en ojos normales y en ojos HTO.
5. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la PIO de ambos ojos en sujetos normales. En sujetos HTO sólo existen diferencias estadísticamente significativas en la posición sentada.
6. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de ojos en función del sexo en ninguna de las posiciones. En cambio si encontramos diferencias estadísticamente significativas en la PIO en función de la edad en ambas posiciones en ambos grupos de sujetos.
7. La PIO que se podría tomar en horario de consulta matutino y que mejor se correlaciona con la PIO máxima que alcanza el individuo a lo largo de las 24h es en ojos HTO la de la toma de las 12pm tomada en posición sentada, mientras que en los ojos normales es la de la toma de las 8 am tomada en posición tumbada.
8. El mayor porcentaje de picos de PIO ocurren fuera del horario de consulta en ambas posiciones en ojos normales mientras que en ojos HTO el mayor porcentaje de picos de PIO ocurren en el horario de consulta en ambas posiciones.
9. El mayor porcentaje de valles de PIO ocurren fuera del horario de consulta en ambos grupos de ojos y en ambas posiciones.

ABSTRACT

ABSTRACT

INTRODUCTION

IOP is an important variable to know in the diagnosis, prevention and treatment of glaucoma, since it is the only glaucoma risk factor treatable at present. Intraocular pressure is not static, but fluctuates over the course of a 24-hour cycle. A reliable method that provides clinicians with continuous data of these variations is, however, not available at present. Drafting IOP curves for a 24-hour period provides an approximation to these fluctuations, and allows for more adequate management of patients than when only isolated values are available.

OBJECTIVES

1. Determine mean IOP values of both healthy subjects and patients with OHT within our environment.
2. Study IOP fluctuations throughout the day in healthy subjects within their “habitual environment” and in OHT patients within a hospital environment.
3. Understand how IOP fluctuates depending on posture (sitting and supine) in both healthy individuals and OHT patients, as well as analyze any difference between them.
4. Build a “physiological IOP curve” for normal and OHT eyes, in which IOP measurements are taken in the posture in which each individual would be under normal circumstances at the time set for each measurement, and to compare the results.
5. Study whether there exist any differences in the IOP of an individual’s right and left eye, of both healthy and OHT subjects.

6. Analyze IOP variation depending on sex and age in healthy and OHT subjects.
7. Search for any correlation that may exist between the IOP values obtained in the office hours and the maximum IOP registered for an individual, whether a healthy subject or an OHT patient, throughout the day.
8. Establish the percentage of peaks that occur out of normal office hours for both healthy and OHT eyes.
9. Establish the percentage of valleys that occur out of normal office hours for both healthy and OHT eyes.

METHODS

A transversal study was carried out, in which IOP was measured every 4 hours for 24 hours in both healthy subjects and OHT patients using a Perkins tonometer. Measurements were taken with the individual in the sitting and supine position. Normal individuals were studied at their homes, while OHT patients were hospitalized.

RESULTS

A total of 83 eyes were studied, 39 OHT eyes and 44 normal ones.

1.- The mean IOP values obtained for normal and OHT eyes both in the sitting and supine positions, as well as the overall result, are summarized in the following table 1.

	OVERALL	SITTING	SUPINE
OHT	23,9±3,4	23,3±3,4	24,6±3,6
NORMAL EYES	16,5±3,7	15,7±3,6	17,3±4,1

Table 1

2 and 3.- Table 2 displays the IOP values obtained at each interval in both positions for both normal and OHT eyes.

	OHTsitting	OHTsupine	NORMALsitting	NORMALsupine
8pm	24,4±4,9	25,4±4,9	16,8±4,5	17,7±4,9
12am	20,0±4	22,8±3,8	14,5±3,9	15,7±4,7
4am	21,5±3,1	24,3±4,3	14,6±4,3	16,9±5,0
8am	25,0±3	25,7±3,9	15,7±3,5	18,5±4,4
12pm	24,4±4,8	25,5±5,2	16,0±3,8	17,5±4,3
4pm	23,6±4,8	24,3±4,7	16,0±3,9	16,9±4,2

Table 2

4.- Table 3 displays the IOP values of both normal and OHT eyes that were used to build the “physiological curve”.

	8pm sitting	12am supine	4am supine	8am sitting	12pm sitting	4pm sitting
NORMAL	16,8±4,5	15,7±4,7	16,9±5,0	15,7±3,5	16±3,8	16±3,9
OHT	24,4±4,9	22,8±3,9	24,3±4,3	25±3,0	24,4±4,8	23,6±4,8

Table 3

5.- Table 4 shows IOP variation between both eyes in OHT patient and in healthy subjects.

	BOTH EYES OHT			BOTH EYES NORMAL		
	OD	OS	P	OD	OS	P
SITTING	23±3,1	24,2±3,9	0,045	16,0±2,8	16,5±3	0,103
SUPINE	24,8±3,6	25,1±3,9	0,497	17,8±3,5	17,9±3,7	0,424

Table 4

6.- There were no statistically significant differences found in sex-dependent variation of IOP in the sitting ($p=0.914$) or supine positions ($p=0,60$). Statistically significant differences were found in age-dependent variation of IOP in both positions and in both groups of eyes ($p<0.001$).

7.- Table 5 summarizes the results obtained from analyzing the correlation between the IOP values taken in the office hours and the maximum IOP value throughout the 24-hour day.

	8am sitting	12pm sitting	8am supine	12pm supine
Correlation in OHT eyes with maximum IOP	0,44	0,84	0,68	0,70
	p=0,005	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Correlation in normal eyes with IOP	0,68	0,71	0,92	0,86
	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Table 5

8.- Table 6 shows the percentage of peaks that occur outside the morning office hours.

	Sitting	Supine
OHT	43,59	38,46
Normal eyes	61,36	54,55

Table 6

9.- Table 7 shows the percentage of valleys that occur outside the morning office hours.

	Sitting	Supine
OHT	89,74	87,18
Normal eyes	75	81,82

Table 7

CONCLUSIONS

1. The mean IOP in our environment is significantly higher in OHT eyes than in normal ones, both overall and in each position.
2. The 24-hour IOP curve shows a similar behaviour in both normal and OHT eyes, and looks very similar for both the supine and sitting positions. Only the curve corresponding to normal eyes in the sitting position shows some very subtle differences from the other three.
3. Mean IOP is significantly higher in both groups in the supine position than in the sitting position. This difference between the two positions is significant across all

scheduled measurements taken in normal eyes, while it is only significant in two of the scheduled measurements taken in OHT patients.

4. The “physiological curve” behaves differently in normal than in OHT eyes.
5. There were no statistically significant differences between left and right normal eyes. In OHT patients, there were only statistically significant differences in the sitting position.
6. There were no sex-dependent statistically significant differences between both groups of eyes in either position. In contrast, age-dependent statistically significant differences in IOP were observed in both positions and in both subject groups.
7. The best correlation established between the maximum IOP achieved throughout the 24-hour day and the IOP registered in office time of an OHT eye is the IOP measure registered at 12 pm in sitting position. In contrast, the IOP of a normal eye is best measured at 8 am with the individual in supine position.
8. The highest percentage of peaks in IOP occur during out of office hours in both positions in normal eyes, and within office hours in both positions in OHT eyes.
9. The highest percentage of valleys in IOP occur during out of office hours in both subject groups and in both positions.

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

Fisiología del sistema acuoso

El humor acuoso es el único contenido ocular susceptible de modificar de forma significativa la PIO. Así, su dinámica es sustancial en el estudio de ésta, dado que un desequilibrio entre su producción y su drenaje hace que la PIO aumente o disminuya excesivamente.

El HA, que ocupa la parte anterior del globo ocular, permite nutrir algunas estructuras del mismo como el cristalino, la córnea y el trabeculum. Del mismo modo, hace posible la eliminación de los desechos del segmento anterior del ojo.

Se genera en el cuerpo ciliar por un mecanismo osmótico de ultrafiltración que constituye el 10% de su producción y por un mecanismo activo en el que interviene la anhidrasa carbónica, que supone el otro 90% .¹ El mecanismo activo se ve poco modificado por los valores de PIO, mientras que el mecanismo osmótico si depende de ella. La producción de humor acuoso suele ser como media unos 2 µl/min fluctuando sus valores normales entre 1,8 y 4,3 µl/min y se puede cuantificar mediante fluorofotometría.²

El 90% del drenaje de HA tiene lugar a través del trabeculum, siendo éste un proceso que depende de la PIO, de forma que cuando aumenta la PIO, éste también lo hace.

La facilidad de eliminación del acuoso suele ser de unos 0,22-0,28µl/min/mmHg y se puede cuantificar mediante tonografía.² El trabeculum es una malla tridimensional de colágeno envuelto por células epiteliales que se hace cada vez más denso hasta terminar en un seno venoso circular que es el canal de Schlemm. El acuoso debe atravesar la maya y la pared anterior del canal donde encuentra bastante resistencia a su salida. A partir de aquí es eliminado fácilmente a la circulación venosa. Para salir del ojo por esta

vía, la PIO debe ser más alta que la presión de las venas de la episclera (unos 8-12 mmHg) de lo contrario esta vía no interviene en el drenaje del HA.²

Una pequeña parte del acuoso se drena a través de la cara anterior del cuerpo ciliar y la raíz del iris hacia el espacio supracoroideo, conocida como vía uveoescleral y es independiente de la PIO.

Existe una última vía no convencional de eliminación del HA más secundaria que es a través de los vasos sanguíneos del iris, cuerpo ciliar y coroides, denominado drenaje uveovórtice, dado que ocurre a través de las venas del vórtice.²

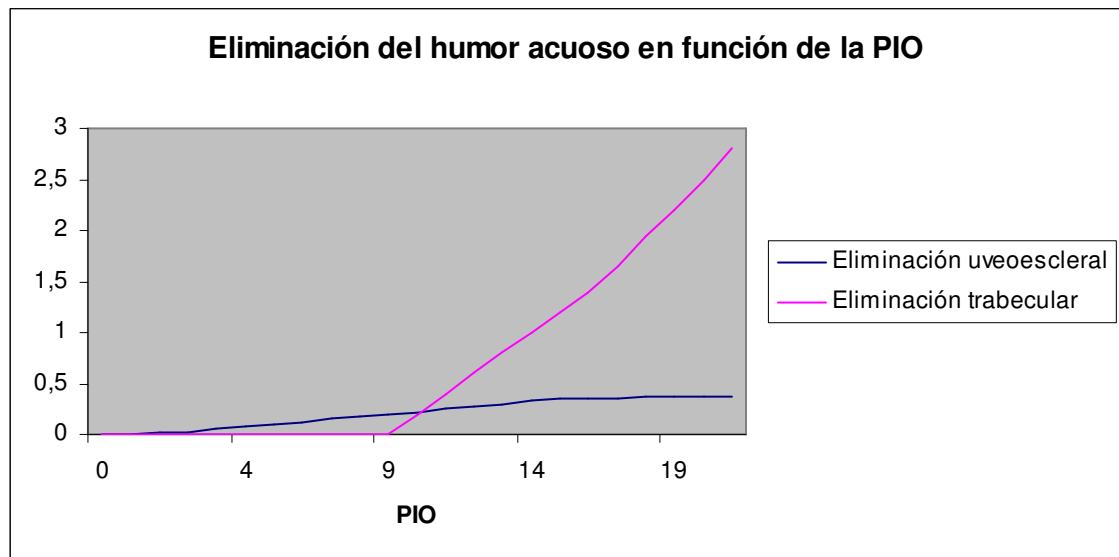


Figura 1: Eliminación de HA (0,3µl/min/mmHg) en función de la PIO. Con valores de PIO inferiores a la presión de venas episclerales el drenaje ocurre por vía uveoescleral. A partir de 10 mmHg de PIO comienza a eliminarse HA por la vía convencional.

La formación de HA depende de varios factores:

- La edad: Se sabe que con la edad disminuye la producción de humor acuoso y también su drenaje a través de la vía uveoescleral. Para algunos autores la tasa de disminución de HA es de un 3.5% por década.³ Otros consideran que hasta

los 60 años la tasa de producción de HA varía poco de los 2µl/min, entre los 60 y 70 años la tasa de producción es de 1.3µl/min y a partir de los 70 años es de 1 µl/min.⁴

- El momento del día: Diversos estudios han mostrado que la producción de humor acuoso tiene un ritmo circadiano: la mayor tasa de producción ocurre durante las primeras horas del día, es algo menor por la tarde y tiene un pico mínimo durante la noche.⁴ Ericsson LA⁵ determino en 1958 que la tasa de producción de humor acuoso era relativamente constante entre las 8 de la mañana y las 8 de la tarde. Entre las 8 de la tarde y la medianoche había una considerable caída en la producción y posteriormente se estabilizaba entre la medianoche y las 4 de la madrugada, comenzando nuevamente a aumentar entre esta hora y las 8 de la mañana. Por la noche la producción de HA es un $45\% \pm 20\%$ menor que durante el día y para algunos autores esto puede estar relacionado por un lado con factores sistémicos como la disminución de la presión sanguínea o de la temperatura corporal y por otro lado podría deberse a un ritmo circadiano hormonal.⁶ La oclusión de los ojos o el adoptar la posición de decúbito durante el día no tiene el mismo efecto.⁷ La privación del sueño por la noche reduce la producción de HA pero en menor grado que la que ocurre si el individuo duerme por la noche.⁸ Se ha postulado que esta relación con los niveles de actividad física viene determinado por los niveles de catecolaminas.⁹
- La exposición a luz brillante durante la noche no modifica la tasa de producción de HA, por lo que dado que la luz bloquea la liberación de melatonina, esta hormona no debe estar involucrada en la disminución en la producción de HA que ocurre durante la noche.^{10,11}

La producción de HA no presenta diferencias significativas en función del sexo y es insensible también a cambios moderados de la PIO.⁴

Carlson y col⁷ demostraron el carácter presión-insensible de la formación de humor acuoso, al menos a corto plazo, mediante un estudio en el que se inducían los cambios de PIO gracias a cambios posturales de los individuos inclinando tanto hacia arriba como hacia abajo el cuerpo diferentes grados desde la posición horizontal. Se observó que los cambios en la postura producían cambios en la PIO, que sin embargo no generaban cambios compensatorios en el flujo de acuoso medido mediante fluorofotometría.

Más a largo plazo, en otros estudios se han inducido aumentos de la PIO administrando corticoides para generar un glaucoma corticoideo o se han estudiado casos de glaucomas pigmentarios en los que la resistencia al drenaje de humor acuoso está aumentada y en ellos no se ha observado que disminuya la tasa de producción de humor acuoso. Asimismo la disminución de la resistencia al drenaje de humor acuoso obtenido mediante trabeculoplastia tampoco se ha visto que varíe el flujo de HA en la cámara anterior.¹²

Respecto al drenaje de HA, los estudios han encontrado que cuando éste se ve obstaculizado por alguna razón la PIO aumenta y se acompaña de una mayor fluctuación de la presión para una misma tasa de producción del mismo.¹³

Aunque para algunos investigadores en sujetos normales existen fluctuaciones pequeñas del drenaje de HA que podrían corresponderse con las variaciones diurnas detectadas en la PIO,¹⁴ para otros la mayoría de las variaciones de la PIO diurnas están causadas por alteraciones en la tasa de producción de humor acuoso más que en su drenaje.⁴

Presión intraocular

El funcionamiento correcto del ojo y su función visual precisa que éste tenga un tono interior adecuado. La PIO viene determinada por la proporción entre la producción y el drenaje de HA. Su cuantificación fue estudiada por Goldman, quien determinó que su valor viene dado por la ecuación: ²

$$PIO = (F/C) + P_v$$

Donde F es la tasa de formación de HA (expresada en $\mu\text{L}/\text{min}$), C la facilidad de drenaje del mismo (expresada en $(\mu\text{L}/\text{min})/\text{mmHg}$) y P_v la presión de las venas epiesclerales (expresada en mmHg). La unidad de medida de la PIO es en milímetros de mercurio (mmHg). La presión de las venas epiesclerales suele ser de 8-12mmHg en condiciones normales. ²

Cuando la PIO sube suele ser por una disminución de la facilidad de drenaje del acuoso o lo que es menos frecuente, por un aumento de la presión de las venas epiesclerales. El exceso de formación del acuoso es una causa poco relevante de aumento de la PIO.

La PIO puede bajar por una disminución en la producción de humor acuoso como ocurre en algunos casos de inflamación ocular donde se produce una interrupción de la barrera hematoacuosa.

Existe una gran variedad en los valores normales de PIO y su distribución no se ajusta a una curva de Gauss sino que se desvía hacia tensiones altas, por lo que se tienen que aplicar métodos no gaussianos para el análisis de las curvas poblacionales de distribución de la PIO. ¹⁵

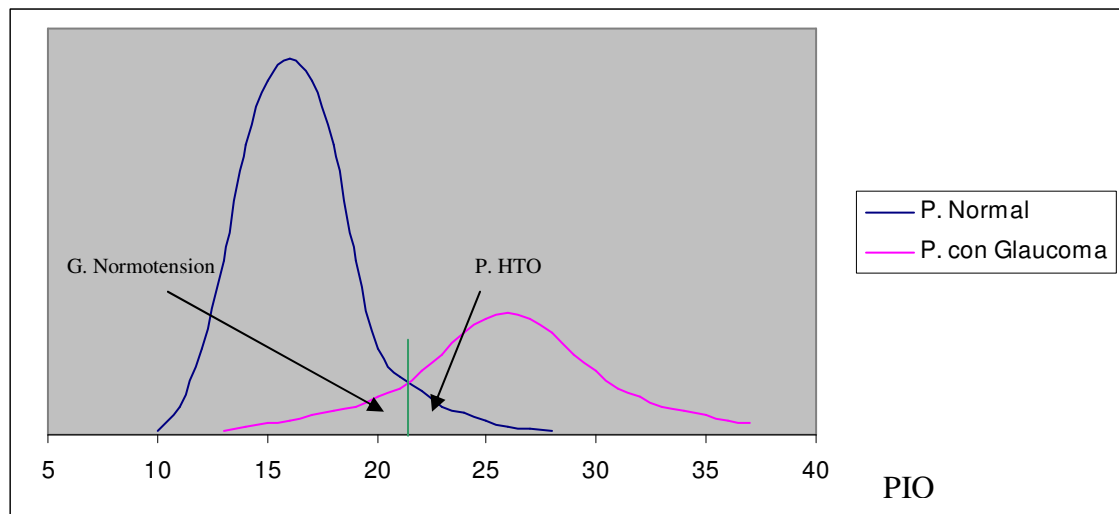


Figura 2: Distribución de la PIO en la población normal y población con glaucoma. Área bajo la curva que representa los glaucomas normotensionales y pacientes con HTO. ¹⁶

La PIO “normal” es un término estadístico que hace referencia al rango de la misma en la población general. En realidad, es aquella que para cada persona no interfiere en la autorregulación sanguínea del tejido nervioso papilar, ya que determinados factores de riesgo personales como arterioesclerosis, hipertensión arterial, diabetes, hipotensión arterial, miopía o migraña pueden producir un desequilibrio circulatorio y consecuentemente un daño del nervio óptico independientemente de la PIO.

Los valores normales de PIO se basan en muestras de población que pueden no ser representativas en cuanto a la distribución de edad, como en el estudio Framingham, en el que la edad media era de 65 años y la PIO media de 16,5 mmHg. ¹⁷

En EEUU la PIO media en el adulto de 40-60 años es de unos 15 ± 3 mmHg. ²

Hay quien interpreta que un valor de PIO entre 7 y 21 mmHg es normal ya que no produce efectos adversos de forma inmediata. Sin embargo cuando se mide en sujetos sanos jóvenes, valores por encima de 17mmHg son muy raros y podrían considerarse sospechosos. Mao y col ¹⁸ encontraron en un estudio que valores por encima de

17mmHg son suficientes para hacer que un daño glaucomatoso progrese mientras que la enfermedad no progresa si la presión se mantiene por debajo de estos valores.

Para Martin XD¹⁹ el valor de PIO normal durante el día en adultos sanos jóvenes es aproximadamente 12 ± 2 mmHg e incrementa 1 mm Hg por década a partir de los 40 años en las poblaciones occidentales.

Aunque clásicamente se haya establecido el límite alto de la normalidad en 21mmHg, si utilizamos este punto de corte como método diagnóstico de glaucoma, sólo se alcanza una sensibilidad del 40-50%.²⁰

El conocimiento de la PIO es de gran importancia en la clínica pues nos ayuda al diagnóstico de enfermedades que se acompañan de un aumento o disminución de la misma. Así, el glaucoma y la hipertensión ocular son patologías en las que ésta está aumentada.

La PIO es el factor de riesgo que presenta una relación causa-efecto más directa en el desarrollo y progresión del glaucoma, pero no es el único. Es por ello que el riesgo de desarrollar glaucoma es mayor, incluso hasta 15 veces mas, en sujetos con PIO elevadas que en sujetos con tensiones bajas. Bien por si misma o como factor asociado a la presión de perfusión ocular, la PIO es el único factor de riesgo modificable en el tratamiento del glaucoma, de ahí la importancia de su cuantificación cara al control de esta enfermedad.

El glaucoma engloba una serie de enfermedades que cursan con una neuropatía óptica atrófica con pérdida de axones y células ganglionares. En esta pérdida celular están implicados la acción compresiva provocada por la hipertensión ocular, un fallo en la perfusión sanguínea del nervio óptico y una predisposición a la muerte por apoptosis de las células ganglionares.

El primer factor supone una agresión mecánica ocasionada por el aumento de la PIO que comprime los axones contra la lámina cribosa afectando el flujo axoplásmico, que al verse interrumpido induce la muerte celular.

El segundo factor es en el que se basa la teoría vascular del glaucoma que afirma que existe una afectación del flujo sanguíneo que podría estar relacionada con alteraciones en los mecanismos de autorregulación del flujo de los vasos que nutren el nervio óptico y que ocasionaría una isquemia del mismo. El tejido papilar es capaz de autorregular su flujo sanguíneo dentro de ciertos límites gracias a un control del tono vascular por agentes vasoactivos endoteliales del tipo óxido nítrico (vasodilatador) y endotelina (vasoconstrictor). El aporte sanguíneo a la cabeza del nervio óptico es doble: la arteria central de la retina nutre la superficie papilar y el área precibosa depende de la circulación ciliar posterior. El flujo sanguíneo atiende a la fórmula: ¹

$$F = \frac{\text{Presión de Perfusión (Presión arterial media- PIO)}}{\text{Resistencia}}$$

Por tanto el flujo sanguíneo disminuye si aumenta la resistencia o la PIO y en aquellos casos en los que disminuya la presión arterial. Así el glaucoma es posible sin hipertensión ocular cuando existe un desequilibrio circulatorio, esto es la base del glaucoma normotensional.

Se ha encontrado una correlación positiva entre la presión arterial y la PIO, así como una asociación entre la presión diastólica baja con una mayor incidencia de glaucoma.

Para Flammer ²¹ en el ojo con glaucoma la perfusión ocular esta alterada. Esto se debería por un lado a un proceso de arterioesclerosis y por otro a una deficiente regulación vascular que produce niveles muy bajos de presión sanguínea por la noche

coincidiendo en estos momentos del día con los niveles de PIO más altos. En un ojo normal al bajar la PIO ocurre una vasodilatación que disminuye la resistencia al flujo pero en el ojo con glaucoma, al tener los mecanismos de autorregulación alterados, la resistencia al flujo no sólo no disminuye, sino que puede verse incluso aumentada, por lo que desencadenaría el daño celular con apoptosis.

Todo ello conduce a una excavación paulatina de la papila óptica y a un adelgazamiento del rodete neuroretiniano objetivable desde el punto de vista estructural, bien mediante la visualización clínica del nervio óptico o mediante la realización de pruebas como la tomografía de coherencia óptica (OCT), el analizador de fibras nerviosas por polarimetría laser (GDx) o el Heideberg Retina Tomograph (HRT) y funcionalmente el daño ocasionado por el glaucoma puede ser valorado mediante la campimetría.

La importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad se basa en el hecho de que se trata de una patología cuyos daños son irreversibles dada la incapacidad de regeneración de las células ganglionares. En ello radica la importancia de prevenirla mediante la detección precoz de aquellos pacientes que presentan PIO elevadas, con el fin de evitar la progresión y disminuir los casos que pueden llegar a estadios avanzados de la misma.

El glaucoma es un problema social de primer orden. Es la tercera causa de ceguera en el mundo y responsable del 8-10% de las cegueras en países desarrollados. Su prevalencia universal es difícil de precisar por falta de criterios unánimes y debido a la calidad de los datos obtenidos, pero se estima que está entre el 0,5-2% de la población blanca mayor de 40 años y llega al 5% de la población en mayores de 80 años.^{22, 23, 24} Quigley estimó que el número de personas con glaucoma en 2010 iba a estar en torno a unos 60,5 millones y que alcanzará los 79,6 millones en el 2020.²⁵ Es la quinta

enfermedad ocular más frecuente en España y provoca el 12,5% de las cegueras en nuestro entorno.²⁶

Métodos de medición de la PIO

Dado que la PIO no se puede medir en la clínica de forma directa, pues necesitaríamos canalizar el ojo conectándolo a un manómetro, su medición se realiza de forma indirecta utilizando la tonometría como una forma de estimarla. Ésta se basa en la relación existente entre la PIO y la fuerza necesaria para deformar la córnea hasta un punto determinado.

Existen diversos métodos de tonometría. Los primeros que se desarrollaron fueron métodos de indentación escleral puestos en marcha por Graeffe y Donders.

La tonometría de aplanación es hoy día el procedimiento “Gold Estándar “ y más frecuentemente utilizado en la práctica clínica. Fue Weber en 1867 quien desarrolló el primer prototipo de tonometría de aplanación y posteriormente Maklakoff e Imbert y Fick sentaron las bases que permitieron a Goldmann y Perkins desarrollar su tonómetro a mediados del siglo XX.

Esta tonometría se basa en el principio de Imbert-Flick que determina la fuerza necesaria para aplanar una esfera perfectamente esférica, seca y de paredes muy delgadas, características que no son compartidas con la córnea humana. Se expresaría de la siguiente forma.²

$$P = F/A$$

Siendo P la presión, F la fuerza externa necesaria para aplanarla y A el área aplanada.

Al no presentar la córnea las características ideales para la aplicación de esta fórmula, se tuvo que hacer una modificación de la misma:

$$F+S = P *A1 +B$$

Donde S es la tensión superficial que se crea sobre la córnea, B es la fuerza para aplanar la pared corneal (que es independiente de la presión dentro de la esfera) y A1 es la superficie interna de la córnea que es aplanada.²⁷

Goldman determinó que la aplanación podía realizarse a través de la córnea y sobre una zona de 3,06 mm de diámetro, ya que con este diámetro A1 es de 7,35mm² y así la resistencia de la córnea a la aplanación (B) está equilibrada por la atracción capilar de la película lagrimal del tonómetro en el ojo (S) por lo que $F=P$.² Así desarrolló el tonómetro de aplanación de Goldman que consta de un doble prisma que se aplica sobre la córnea con una fuerza variable aplanándola. El TAG desplaza unos 0,5µl de humor acuoso, lo cual eleva la PIO un 3%, por lo que la PIO medida es un 3% mayor que la real.

Para la realización de la tonometría de Goldman hay que instilar un anestésico tópico, para que no resulte molesto para el paciente el contacto del cono con la córnea, y colorante de fluoresceína para que la PIO no se subestime. Debe evitarse que haya excesiva cantidad de fluoresceína. Hay que asegurarse que las marcas de 0° y 180° del cono coincidan con las marcas horizontales del anillo de sujeción del conoprisma. El paciente debe tener los párpados suficientemente abiertos, no debe hacer maniobras de valsalva y ha de respirar normalmente. Nosotros tenemos que evitar ejercer presiones sobre el globo a la hora de la medición. El procedimiento consiste en apoyar el cono sobre la córnea central y mirar por un ocular con luz azul obtenida con un filtro de cobalto alineado con el doble prisma. Este prisma divide la imagen de un círculo de lágrima teñido con fluoresceína en dos mitades. Mediante un dial la fuerza del

tonómetro se ajusta hasta que las partes interiores del círculo superior e inferior se toquen. Los prismas están ajustados de forma que cuando los márgenes internos de los semicírculos se tocan, se consigue una aplanación de 3,06mm de diámetro de la córnea.

Para expresar esta lectura de la PIO en milímetros de mercurio, hay que multiplicar por 10 el valor obtenido. En una medición ideal, el grosor de las líneas debe ser una décima parte de la amplitud total del semicírculo, ya que si son demasiado gruesas se sobreestima y si son demasiado delgadas se subestima. En los casos en los que existe un astigmatismo corneal importante los semicírculos son elípticos, lo que conducirá a una medición poco precisa.²

Conviene reducir al mínimo el tiempo de contacto del cono con el ojo ya que un contacto prolongado producirá un efecto tonográfico que reduciría la PIO de forma transitoria hasta que el humor acuoso producido restituya la PIO original.

Esta tonometría se ve afectada por varios factores que debemos tener en cuenta para poder interpretar correctamente sus valores:^{2,28}

1. Errores en la técnica: Existen algunos que sobreestimarán la PIO como un alineamiento vertical de las miras incorrecto, un menisco de fluoresceína muy grueso, el contacto del cono con los anexos oculares, el blefaroespasmo y la presión con los dedos sobre el globo. Otros pueden infraestimarlos como un tiempo prolongado de contacto del tonómetro con el globo o un menisco de fluoresceína muy fino.
2. Propiedades de la córnea: Pueden sobreestimar los valores de PIO las córneas muy gruesas, un astigmatismo en contra de la regla (del orden de 1 mmHg por cada 4 dioptrías), una curvatura corneal elevada (en torno a 1 mmHg por cada 3D) o cicatrices ya que aumentan la rigidez corneal. Por el contrario una córnea fina, un astigmatismo a favor de la regla y una curvatura corneal reducida

infraestiman la PIO. En el estudio OHTS se vio que hay factores asociados con un mayor grosor corneal como son el género femenino, el tener menor edad, la diabetes y la raza, ya que los afroamericanos tienen córneas más delgadas que los blancos.²⁹ Aunque no existe unanimidad en cuanto a los cambios que el espesor corneal induce en la PIO, la Sociedad Europea de glaucoma concluye que el margen de error puede ser del orden de 0,2-0,7mmHg por cada 10 micras de diferencia.³⁰ Los errores inducidos por el astigmatismo corneal pueden intentar corregirse mediante el método Holladay que consiste en realizar una medida con las miras orientadas en el eje horizontal y en el vertical obteniendo la media. El grado de hidratación corneal también puede afectar la determinaciones de la PIO, así una córnea con edema tiende a infraestimarla.

3. Factores extraoculares: Aumentos de la presión venosa por maniobras de valsalva así como el uso de collares o corbatas muy apretadas pueden aumentar la PIO.



Figura 3: Imagen de los semicírculos del TAG en el momento en que se consigue la aplanación deseada.

TAG tiene la ventaja respecto a otros métodos de tonometría, como la de indentación, de verse menos afectada por la rigidez ocular.² La tonometría de aplanación es muy reproducible siempre que se realice una medición de forma adecuada.

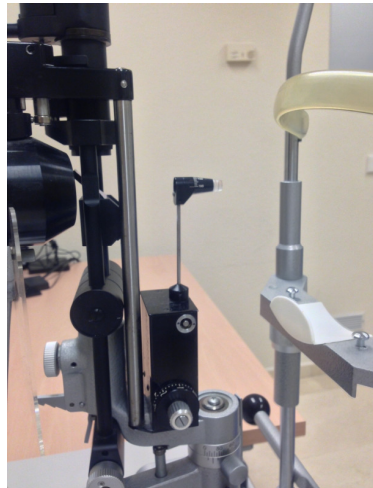


Figura 4: Tonómetro de Goldman.

El tonómetro de Perkins es una variante del tonómetro de Goldman que es portátil y tiene la ventaja de que puede utilizarse en pacientes en posición supina así como en pacientes que no puedan acercarse a la lámpara de hendidura. Su exactitud es equiparable a la del tonómetro de Goldman.



Figura 5: Tonómetro de Perkins.

Existen tonómetros de aplanación no ópticos como son el Tono-pen y el pneumotonómetro. El primero utiliza un calibrador de tensiones electrónico para aplanar la córnea y un ordenador interno calcula la PIO, automáticamente 4 medias a 10 lecturas de PIO, dando una única lectura numérica con una estimación de variabilidad. El segundo aplana la córnea con una sonda conectada a una cámara llena de gas. Presenta un sensor de PIO que consiste en una cámara de aire recubierta de una membrana de silático de forma que las variaciones en el volumen de esta cámara al aplanar la córnea se traducen en PIO. Las medidas obtenidas por el pneumotonómetro se correlacionan bien con las del tonómetro de Goldman, con tendencia a sobreestimar levemente la PIO. Ambos pueden utilizarse en córneas opacas e irregulares que son malas candidatas para la TAG. ²

La tonometría de aplanación sin contacto utiliza un soplo de aire expedido contra el ápex corneal y cuantifica el tiempo necesario para aplanar la córnea. El tiempo de exposición es entre 1 y 3 milisegundos. Como este tiempo es aproximadamente el 0,002 de la duración del ciclo cardiaco, esto puede ser una fuente de variabilidad en la medida. La ventaja de este método es que no necesita anestesia. Cuando la PIO es normal es más fidedigno que cuando está alta. ²

La tonometría de indentación, en desuso en la actualidad, se realiza con un tonómetro Schitz, colocando, tras haber instilado anestesia, el tonómetro sobre la córnea en posición supina. Un émbolo pesado indenta la córnea y el examinador mide la distancia de indentación en una escala. Posteriormente localiza la lectura de la escala en una tabla de conversión a milímetros de mercurio. Este procedimiento está afectado por variaciones en la rigidez del globo y es menos precisa que la tonometría de Goldman.

Más recientemente han surgido nuevos métodos de tonometría como la tonometría de contorno dinámico, la tonometría de rebote y el analizador de respuesta ocular disponibles en el mercado pero con un uso menos extendido que la TAG.

A pesar de todo lo que sabemos sobre la PIO y su relación con el daño glaucomatoso del nervio óptico, existen múltiples cuestiones pendientes por conocer al respecto. Algunas de las limitaciones que tenemos para resolver estas cuestiones se deben a la dificultad que tenemos hoy día para hacer una monitorización de la PIO de forma continuada.

Hipertensión ocular

Según un estudio realizado por Armaly,¹⁶ el 95% de la población tiene una PIO menor o igual a 21mmHg. Es por ello que se considera que los pacientes cuyas presiones intraoculares superan repetidamente esta cifra son hipertensos oculares y presentan mayor riesgo que el resto de la población de desarrollar glaucoma. Sin embargo las personas con PIO por debajo de este valor también pueden desarrollar una neuropatía óptica glaucomatosa. No existe ninguna PIO por debajo de la cual nunca se pueda producir daño sobre el nervio óptico ni una PIO por encima de la cual siempre se vaya a producir ese daño. Por lo tanto la hipertensión ocular no es el único elemento en el que nos basaremos para establecer el diagnóstico de glaucoma, sino que es un factor de riesgo más, y en muchos casos es el más importante.

Consideramos por tanto hipertenso ocular un paciente con PIO superior a 21mmHg, con campo visual normal, con ángulo sin alteraciones y sin aspecto patológico del nervio óptico.³¹ En estos pacientes un porcentaje notable de fibras del nervio óptico

han desaparecido antes de que se puedan detectar defectos glaucomatosos del campo visual con la perimetría rutinaria.

Se estima que entre 3-6 millones de personas en EEUU presentan PIO elevada sin lesión glaucomatosa detectable en la exploración ni en las pruebas clínicas estándar. Estos HTO suponen entre un 4-7% de la población mayor de 40 años en dicho país.³²

Ya en 1983, Leonard TJ y col³³ publicaron en un estudio los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma en pacientes con HTO y incluyeron como tales: una historia familiar de HTO, la diabetes, la miopía alta, la existencia de una asimetría en la excavación papilar y la presencia de un cociente excavación/ disco mayor de 0.5.

Sin embargo no es hasta años más tarde cuando se realizó el Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS),^{29,32,34-39} el estudio más importante realizado en pacientes HTO. Se trata de un estudio multicéntrico y prospectivo realizado en pacientes que cumplían los siguientes criterios:

1. Exploración ocular normal.
2. Campos visuales seriados normales.
3. Agudeza visual en los dos ojos de al menos 20/40.
4. PIO entre 24 y 32 mmHg en un ojo.
5. PIO entre 21 y 32 mmHg en el otro ojo.

El objetivo de este estudio fue analizar la tasa de progresión a glaucoma de estos pacientes HTO comparando un grupo al que se administró tratamiento hipotensor respecto a otro al que se dejó sin tratar, observando la evolución natural de la enfermedad para así poder establecer las bases para iniciar tratamiento en estos pacientes.

El estudio duró 60 meses y se reclutaron un total de 1636 pacientes de edades comprendidas entre los 40 y 80 años. La mayoría de los cuales era de raza blanca no

hispanica (1132), seguida de la Afroamericana (389) y una minoría de otros grupos raciales (87). Los pacientes fueron seleccionados de forma aleatoria para recibir o no tratamiento hipotensor. El objetivo del tratamiento era descender la PIO por debajo de 24mmHg y al menos un 20% con respecto a su valor basal, excepto en los casos en que dicho valor estuviera por debajo de 19 mmHg.

El resultado que se buscó fue si se desarrollaba glaucoma primario de ángulo abierto, definido por una alteración reproducible del campo visual y deterioro del nervio óptico. La mayoría de los casos de conversión se basaron en cambios en la cabeza del nervio óptico. Diversas publicaciones y conclusiones se sacaron de este estudio, entre ellas cabe mencionar las siguientes:

1. La mayoría de los pacientes HTO (el 90%), no desarrollan glaucoma tras 5 años de enfermedad dejándolos evolucionar de forma natural sin tratamiento.
2. La utilización de fármacos hipotensores en pacientes HTO es efectivo, ya que retrasa y previene el desarrollo de glaucoma. Tras 5 años de seguimiento el riesgo de desarrollar glaucoma en pacientes no tratados fue de 9,5% y en tratados de 4,4%, por lo que se redujo el riesgo de conversión en un 50%. Esta diferencia entre ambos grupos parece aumentar con el tiempo.³²
3. No todos los pacientes HTO precisan ser tratados ya que la utilización de fármacos no está exenta de efectos secundarios y supone además un coste y una incomodidad para el paciente.³²
4. Se debe ofrecer tratamiento a los pacientes con riesgo moderado y alto de desarrollar glaucoma, considerando la edad, el estado general del individuo, su esperanza de vida y el beneficio que le va a aportar el tratamiento.³²

5. Es razonable esperar para tratar hasta que se evidencie progresión siempre que podamos tener un buen seguimiento del paciente, pero con un perfil de riesgo alto es aceptable iniciar tratamiento sin esperar una evidencia de progresión.
6. Los factores identificados como predictores del paso de HTO a glaucoma primario de ángulo abierto según Gordon MO y col fueron: la edad avanzada, la relación excavación del disco vertical y horizontal, la desviación estándar del patrón de la campimetría Humphrey y la PIO elevada.³⁴ Para Pfeiffer N estos factores de riesgo son: la edad avanzada, un espesor corneal reducido, el incremento en la desviación estándar patrón en la perimetría blanco-blanco y el aumento de la excavación del nervio óptico.³⁶
7. Los sujetos del OHTS tenían córneas más gruesas que la población general. Es importante en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes HTO la medición del grosor corneal, pues córneas gruesas pueden sobreestimar los valores de tensión dados con tonometría de aplanación y córneas finas pueden infraestimarla. Por tanto personas diagnosticadas de HTO sin tener en consideración el grosor corneal pueden no serlo por tener corneas gruesas y por lo tanto no deberían ser tratadas.²⁹
8. Las asimetrías en la PIO y en el campo visual entre ambos ojos encontradas en los pacientes HTO pueden ser utilizadas como factor predictivo de desarrollo de glaucoma. Así 1mmHg de diferencia en la PIO entre ambos ojos puede asociarse a un incremento del riesgo de conversión de un 17%. Y cuando existe una asimetría en el umbral campimétrico, el ojo con menor umbral tiene un 37% más de riesgo de desarrollar glaucoma.³⁵
9. La aparición de hemorragias en el nervio óptico de los pacientes HTO se asocia con un riesgo 6 veces mayor de desarrollar glaucoma, sin embargo la mayoría de

los pacientes HTO (el 86,7%) en los que aparecen hemorragias no van a desarrollar glaucoma en un periodo de tiempo de 31 meses.³⁷

Leonard TJ y col³¹ publicaron en 1983 que la toma de PIO en decúbito debería de formar parte de la exploración en los pacientes con HTO. Así una elevación de la PIO mayor de 4mmHg al tumbarse respecto a la posición sentada podría ser un factor útil para predecir que HTO desarrollaran GCS.

La decisión de tratar o no al paciente con HTO se puede determinar en función de los resultados de la calculadora de riesgo URGE (Umbrales de Riesgo en el Glaucoma y su Evolución) que estima la probabilidad de un individuo con HTO de desarrollar glaucoma. Se trata de un modelo predictivo que se basa en los hallazgos del estudio OHTS y que ha sido validado mediante otro estudio sobre una muestra poblacional en California: el estudio DIGS (Diagnostic Innovations in glaucoma Study).⁴⁰ Los parámetros que se evalúan para el cálculo del riesgo son: la edad del paciente, la PIO media de ambos ojos, la desviación estándar modelo media de ambos ojos del campo visual, la paquimetría media de ambos ojos, la excavación papilar vertical media de ambos ojos y la presencia o ausencia de diabetes en el individuo.

Factores de riesgo para HTO

Diversas circunstancias pueden influir en los valores de PIO facilitando su incremento. De este modo podemos considerar como factores de riesgo para experimentar un aumento de la misma:⁴¹

1. La **EDAD** del individuo:

Según Radtke ND, en recién nacidos la PIO medida mediante tonometría de aplanación tiene un valor medio de 11.4 ± 2.4 mmHg, con un rango de 6-17 mmHg.⁴² Goethals M encontró mediante mediciones realizadas con tonómetro de Perkins y bajo anestesia con fluotano que en niños entre los 4 meses y el año el valor medio de la PIO es de 7.8 mmHg y a partir de esta edad se incrementa 1 mmHg cada 1-2 años hasta los 5 años, siendo a esta edad su valor de unos 11.7 mmHg.⁴³

Parece estar aceptado de forma general que PIO aumenta con la edad, posiblemente esto se deba a una disminución de la facilidad de drenaje del humor acuoso por el envejecimiento de la red trabecular. Sin embargo la producción de humor acuoso con la edad también disminuye⁴⁴ y lo hace a un ritmo de $0.006 \mu\text{l}/\text{min}/\text{año}$, o lo que es lo mismo disminuye un 20% a lo largo de la vida.⁴⁵ Es por ello que el aumento de la PIO resultante es como norma general bastante moderado.

Se podría pensar que esta sea la explicación a algunas discrepancias encontradas en estudios publicados al respecto de la influencia de la edad en la PIO. Toris CB encontró que en ojos sanos la edad no hacía variar prácticamente la PIO.³ En cambio en otros estudios demográficos realizados en Estados Unidos que incluyen ojos tanto sanos como con glaucoma si se ha encontrado que la PIO aumenta con la edad,⁴⁶ posiblemente porque con la edad aumenta la incidencia de glaucoma.

El número de personas con una PIO de 21 mmHg o superior aumenta con la edad, así para la mayoría de pacientes con glaucoma la PIO empieza a subir entre los 40 y 50 años⁴¹ y la incidencia de glaucoma a partir de los 60 años puede ser hasta 7 veces mayor.

En 1994 Buguet A ⁴⁷ encontró que en sujetos sanos la edad era un factor que sí influía en los valores de PIO. Los jóvenes tenían menores cifras y el comportamiento de la curva de presión a lo largo de 24 horas de estudio era distinto en función de la edad, ya que la acrofase que ocurría en ambos casos al comienzo de la noche, en los jóvenes era más brusca y en los mayores más progresiva.

Esos hallazgos no coinciden del todo con los hallados por Liu, que en 1999 estudió la curva de la PIO en sujetos jóvenes y en la población mayor, y aunque encontró un comportamiento muy similar en ambos casos con picos y valles que ocurrían a las mismas horas, observó que existían diferencias entre los dos grupos de población. Estas fueron por un lado el hecho de que los cambios bruscos de PIO que ocurrían antes de acostarse y al despertarse eran menos acusados en jóvenes y por otro lado que el patrón de variabilidad de la PIO en mayores era mayor que en jóvenes. El primer hallazgo lo achacaron a que los cambios pupilares con la luz contribuían a ese ascenso más o menos rápido en unos pacientes respecto a otros. Y el segundo lo justificaron por el ritmo circadiano de algunas hormonas como el cortisol que aumenta durante el sueño en ancianos o la melatonina que tiene un patrón de secreción en 24 h más disperso en la población mayor. ⁴⁸

2. La **HISTORIA FAMILIAR**:

La genética juega un papel importante en la predisposición a tener HTO. Se estima que en torno al 15-25% de los pacientes con glaucoma proceden de familias con historia de la enfermedad.

Los distintos tipos de glaucoma presentan una herencia poligénica con penetrancia variable. El gen localizado en el cromosoma 1q (GLC1A) fue el primero en identificarse

asociado al GPAA y codifica una proteína miocilina. Se sabe que su mutación aparece en torno al 3% de los casos de este tipo de glaucoma. Posteriormente se han identificado en el cromosoma 2, 10 y 23 otros loci asociados a glaucoma.⁴⁹⁻⁵¹

3. La **RAZA**:

El origen étnico influye de forma importante tanto en los valores de PIO como en el daño del nervio óptico. Los descendientes de africanos tienen a menudo una PIO más elevada y ésta aparece a edades más tempranas. Asimismo tienen una mayor probabilidad de desarrollar daño del nervio óptico a un cierto nivel de presión y presentan mayores cocientes excavación/papila. La prevalencia de glaucoma es 4.3 veces mayor en personas de color que en caucásicos. El glaucoma es la principal causa de ceguera en pacientes originarios de África occidental.⁵²

En los asiáticos la incidencia es también mayor que en los caucásicos. Hay grupos étnicos con menor riesgo de glaucoma que los blancos como los esquimales, algunos sectores de la población china o algunos indios de Nuevo México. En Japón la PIO tanto entre los sujetos sanos como en los glaucomatosos que no están recibiendo tratamiento es menor que en la población occidental.⁵³

En la población occidental existe una tendencia de la PIO a aumentar con la edad,⁵⁴ en cambio en la población japonesa existe una tendencia a disminuir con la edad, sobre todo a partir de los 40 años y más en el sexo masculino que femenino. Esto parece debido a la diferente incidencia que hay entre la población oriental y occidental de obesidad e hipertensión sistólica, muy superior en la población de occidente, que invertirían la tendencia de la PIO a disminuir con la edad.^{55,56}

En Japón la incidencia del glaucoma, sobre todo GNT, aumenta con la edad a pesar de no aumentar la PIO.⁵⁷ Esto puede deberse a la presencia de una mayor disrregulación vascular en estos individuos, que si que suele ser mayor con la edad .

Se sabe que determinados tipos de glaucoma son más frecuentes en algunas poblaciones. Así el GNT es más frecuente en Japón que en Europa. La raza caucásica tiene con más frecuencia glaucoma pseudoexfoliativo, sobre todo en los países del norte de Europa. El glaucoma pigmentario es mas frecuente en gente de piel clara que en los de piel oscura y el glaucoma de ángulo cerrado es más frecuente en Asia.⁴¹

4. La **MIOPIA**:

Los sujetos miopes son 2-3 veces más propensos a desarrollar glaucoma que los emétopes. Esto puede ser debido a diversas causas como que estos sujetos presenten niveles más elevados de PIO, o que tengan mayor susceptibilidad que los emétopes para unos mismos valores de PIO, o por las mayores dificultades que muestran a la hora de interpretar los estudios del nervio óptico y del campo visual, o por el mayor control oftalmológico al que con frecuencia están sometidos lo que llevaría a un diagnóstico más precoz.⁵⁸

Liu JHK publicó en 2002 un estudio en el que encontró diferencias en el comportamiento de la PIO entre sujetos jóvenes emétopes y grandes miopes en la curva tensional realizada durante 24 horas. Estas diferencias incluyen:⁵⁹

1. En las personas con miopía las determinaciones de PIO diurnas realizadas en posición sentada fueron mayores que en emétopes.
2. La PIO nocturna tomada en decúbito fue muy inferior en miopes que en los emétopes.

3. Durante el día la curva de PIO fue muy parecida en ambos grupos pero ligeramente mayor en miopes durante la mañana y en sujetos normales por la tarde.
4. En la curva obtenida en posición tumbada los picos y valles a lo largo de las 24 horas ocurrieron en momentos diferentes en ambos grupos, así en normales el pico fue a las 5:30 am y valle a las 9:30 pm mientras que en miopes el pico fue a las 1:30 pm y el valle a las 1:30 am.
5. El gradiente de PIO entre la posición sentada durante el día y tumbada por la noche fue mayor en sujetos normales que en miopes.
6. La diferencia de la PIO tumbada entre ambos grupos fue sutil durante el día y mucho más pronunciada durante la noche.

Como hipótesis que pudiera explicar este diferente comportamiento de la PIO sobre todo por la noche en posición tumbada entre ambos grupos está, por un lado la posibilidad de un diferente impacto del decúbito prolongado en ambos grupos (se consideró prolongado sólo el decúbito realizado por la noche ya que por el día la PIO tumbado se tomó llevando el individuo sólo 5 minutos en dicha posición) y por otro por una posible influencia del cortisol, que se ha relacionado con la curva de PIO de 24h y se ha postulado que pudiera estar aumentada en miopes jóvenes.⁶⁰

Sin embargo, en ambos grupos se cumplía que:

1. La PIO sentado durante el día era menor que la PIO tumbado durante el día.
2. La PIO sentado durante el día era menor que la PIO tumbado durante la noche.

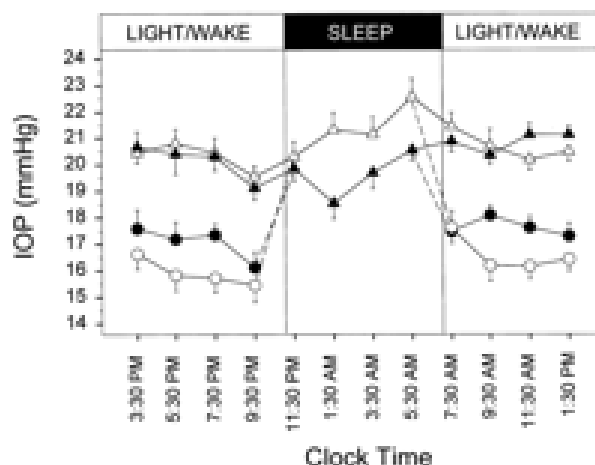


Figura 6: Curva de PIO en normales y miopes en posición sentada y tumbada.

- ▽ Normales en posición tumbado
- ▼ Miopes en posición tumbado
- Normales en posición sentado
- Miopes en posición sentado

Estos hallazgos pudieran no ser extrapolables a la población de mayor edad pues el aumento de tamaño del cristalino puede tener un efecto en la distribución de los fluidos corporales durante la noche.

Tokoro T también describió que en altos miopes hay menos diferencia postural en la PIO que en miopes bajos. Pudiera ser que en función del tamaño del ojo y por el menor engrosamiento uveal sobre todo secundario a los vasos que existe en los miopes, la distribución de los fluidos que ocurre con los cambios posturales se comporte de forma diferente en grandes miopes.⁶¹

Se sabe que los miopes de más de 5D tienen mayor predilección por alguna forma de glaucoma como el G pigmentario.⁴¹

5. El uso de **CORTICOIDES**:

El uso prolongado de glucocorticoides bien de forma local o sistémica produce un aumento de la PIO ya que en la malla trabecular del ángulo se produce un material extracelular semejante al de la membrana basal que dificulta la salida de humor acuoso.⁶²

Fluctuaciones de PIO

La PIO no tiene un valor constante, sino que fluctúa a lo largo del tiempo. Existen dos tipos de fluctuaciones: las fluctuaciones a largo plazo y las fluctuaciones a corto plazo. Las primeras son aquellas que se producen en el transcurso de meses o años mientras que las segundas son las que tienen lugar en horas o días.

Las fluctuaciones a largo plazo dependen linealmente de las cifras de PIO, así éstas son mayores en individuos con mayores cifras de PIO.³³ Es por ello que el rango de fluctuación es mayor en pacientes con glaucoma que en sujetos normales.

Para el estudio de las fluctuaciones a largo plazo se utiliza habitualmente la desviación estándar mas que el rango, pues se ve menos influida por valores extremos y tiene en cuenta el número de observaciones.^{63,64}

En el estudio AGIS⁶³ se estimó que 3mmHg era el límite para considerar que un paciente tenía grandes fluctuaciones de PIO a largo plazo, siendo esta fluctuación un factor predictor independiente de progresión del campo visual. Sin embargo algunos estudios en pacientes HTO no han encontrado que las fluctuaciones de PIO a largo plazo per se sean un factor de riesgo independiente para la conversión a glaucoma,

mientras que si han encontrado que el valor medio de la PIO es un factor de riesgo para el desarrollo del mismo.⁶⁴

Caprioli J y col⁶⁵ encontraron que las fluctuaciones a largo plazo de la PIO eran un factor predictor de progresión más importante en pacientes con presiones bajas que en los que las tenían altas y que la PIO media es posiblemente más relevante en aquellos con tensiones altas.

Son muchos los estudios que han encontrado que las fluctuaciones a corto plazo son un factor de riesgo independiente para el glaucoma y su progresión, aun estando con cifras de PIO dentro de la normalidad.⁶⁶

Ya en 1952 Duke Elder⁶⁷ publicó que las variaciones de PIO diurnas en sujetos sanos no solían exceder los 5mmHg. Esto fue confirmado por Drance⁶⁸ en 1960 quién además encontró que la mayoría de los pacientes con glaucoma no tratados tenían fluctuaciones de PIO diurnas mayores de 5 mmHg. Por regla general se acepta que los rangos de fluctuación diurna de la PIO suelen estar entre 3-6 mmHg en sujetos normales, mientras que puede alcanzar mas de 10mmHg en pacientes con glaucoma no tratados.⁶⁹

Estas fluctuaciones de PIO pueden ocurrir incluso en muy cortos espacios de tiempo. Henkind P⁷⁰ en 1973 realizó un estudio con tomas de PIO muy frecuentes a lo largo del día, tanto en sujetos normales como en pacientes glaucomatosos, encontrando en ambos casos fluctuaciones de 5 a 9 mmHg en una hora y de 3-4 mmHg en 20 minutos, observándose este comportamiento en los dos ojos de un mismo individuo.

Es por ello importante conocer el comportamiento de la PIO también fuera de las horas de trabajo pues puede llevarnos a cambiar nuestra actitud en el manejo de los pacientes.⁷¹ De este modo, hay estudios que realizando curvas tensionales de 24h en pacientes con glaucoma han permitido cambiar el diagnóstico previo de ese paciente.

Así pacientes que primariamente se consideraban glaucomas normotensionales se ha podido saber que realmente no lo son, pues al hacer la curva tensional se ha visto que se trataba de glaucomas primarios de ángulo abierto ya que se detectaron cifras de PIO altas fuera del horario de consulta.⁷²

Del mismo modo, la realización de curvas tensionales también puede explicarnos porque algunos pacientes presentan un deterioro progresivo del nervio óptico y del campo visual a pesar de estar aparentemente bien controlados en las determinaciones de PIO que hacemos en consulta.⁷³

Alpar JJ⁷⁴ realizó un estudio de tonometría a domicilio y concluyó que en los pacientes con HTO el conocimiento de la curva de presión tenía factor pronóstico para predecir el comienzo de glaucoma. Encontró que todos los pacientes con grandes variaciones diurnas de la PIO desarrollaban glaucoma en 2 años, mientras que ningún paciente con poca variabilidad desarrollaba daño glaucomatoso en 5 años.

Teorías de la fluctuación de la PIO

Las diferentes teorías sobre las fluctuaciones de la PIO están postuladas en base a los hallazgos que cada autor ha ido encontrando al respecto de cómo estas fluctuaciones ocurren a lo largo del día.

Una de las primeras teorías para explicarlas fue la postulada por Hagen que sugirió que la PIO variaba según el grado de congestión vascular del ojo.⁵ De esta forma el aumento de la PIO que ocurre al dormir sería debido al aumento de la presión sanguínea que conduce a un aumento de volumen sanguíneo en el ojo.

Posteriormente, aquellos que han encontrado mayores valores de PIO por la mañana o al despertar lo han atribuido a factores mecánicos asociados a dormir y a la posición de decúbito.

En cambio, los que han encontrado picos de PIO en otros momentos del día han buscado la explicación a estos hechos en factores hormonales y neuronales.

Duke-Elder S ⁶⁷ en 1952 habló de cambios en el tono vascular y de la existencia de una ritmicidad biológica como responsable de las fluctuaciones de la PIO y Roeth ⁷⁵ dos años más tarde propuso que los responsables eran los cambios en la osmolaridad de la sangre secundarios a las ingestas, al ejercicio y a la pérdida de líquidos.

En realidad, hasta el momento actual, ninguna teoría ha explicado todos los hallazgos encontrados en los diferentes estudios.

Factores de los que depende la PIO

Como ya se ha comentado, la PIO no tiene un valor constante sino que varía en cada individuo y para un mismo sujeto cambia según el momento del día. El valor de la PIO en cada instante viene dado por el equilibrio existente entre la producción de humor acuoso y su eliminación. Por lo tanto todas aquellas circunstancias en las que aumenta la producción o disminuye el drenaje llevan a un aumento de la PIO mientras que cuando disminuye la producción o aumenta el drenaje de humor acuoso la PIO disminuye.

Como ya se detalló en el apartado de factores de riesgo para la HTO, la edad, la raza, la predisposición familiar, la miopía y el uso prolongado de corticoides son factores que influyen en los niveles de PIO. Pero existen otros múltiples factores que contribuyen a las variaciones que ésta experimenta como son:

1.LA POSICION CORPORAL DEL INDIVIDUO

En condiciones normales la PIO es mayor en decúbito que en posición erecta.^{47,76,77} Esta diferencia de presión suele ser de unos 3-4mmHg pero en algunos individuos puede llegar a ser de 5-6mmHg.⁷⁸

El aumento de la PIO que ocurre en decúbito se sabe que está relacionado con el aumento de la presión venosa episcleral que tiene lugar al tumbarnos, de forma que por cada 0.83 +/- 0.21 mm Hg que incrementa esta última, se produce un aumento de 1mmHg de la PIO según una publicación realizada por Friberg TR.⁷⁹

Según algunos autores, la población normal presenta bastante estabilidad de la PIO con los cambios de postura,⁸⁰ sin embargo, esta estabilidad se pierde en los pacientes con glaucoma. Así se ha sugerido que una elevación importante de la PIO al pasar de la posición ortostática al decúbito podría ser un marcador para la detección de GCS ya que en pacientes con esta patología el incremento postural de la PIO puede ascender hasta 11 mmHg.⁸⁰

Anderson DR y col⁸⁰ observaron en un estudio que con frecuencia se producía un incremento adicional de la PIO mientras se estaba en decúbito al pasar de la posición de decúbito supino a decúbito lateral izquierdo (media de 1.38mmHgSD 1.78), existiendo en este incremento una gran variabilidad de unos individuos a otros. En los pacientes glaucomatosos que recibían tratamiento, este incremento era mayor que en los pacientes con glaucoma sin tratamiento. Además si tras haber tumbado a estos pacientes se les volvía a sentar, la segunda PIO sentado era menor que la que tenían previamente haberles tumbado. Este hecho se puede atribuir a una posible hipotensión ortostática o a una evaporación de la lágrima por la realización de repetidas mediciones de PIO.⁸⁰

También en sujetos sanos africanos ⁸¹ se ha visto que se observan diferencias en la PIO entre ambos ojos según el individuo esté en decúbito lateral derecho o izquierdo, así la PIO es mayor en el ojo del lado sobre el que se está inclinado que en el adelfo. Esto se explicaría por la disminución del drenaje coroideo del ojo ipsilateral al lado sobre el que se está tumbado. En cambio cuando el individuo estaba en decúbito supino la PIO era muy similar en ambos ojos.

La determinación de la PIO en decúbito es también de interés ya que se ha descrito la existencia de pacientes con glaucoma que presentan tensiones muy simétricas en ambos ojos en posición vertical pero que muestran una considerable asimetría cuando ésta se toma en decúbito y que justifica la diferente progresión entre ambos ojos que muchas veces presentan estos pacientes. ⁸² Estos casos se consideran pacientes asimétricos latentes y suelen tener más fluctuaciones de la tensión, tanto sentados como tumbados con la consiguiente mayor tendencia a progresión glaucomatosa y deterioro del campo visual. Se trata de casos que pueden pasar desapercibidos con las exploraciones tonométricas que habitualmente se realizan en consulta y cuya patogenia parece estar relacionada con un sistema de autorregulación de la PIO incompetente. ⁸²

2. ESTADO SUEÑO-VIGILIA

Aunque algunos estudios han encontrado que por la noche la PIO está más baja, justificándolo con el hecho de que por la noche disminuye la producción de humor acuoso, ⁶ la mayoría de autores coinciden en que la acrofase de la PIO ocurre durante el sueño. ^{47,76,83-86}

Este ascenso nocturno ocurre aun sin estar tumbado, por lo que existe un ritmo circadiano de la misma independiente de la postura. Liu JH y col ⁸³ demostraron este

hecho, ya que el ascenso de la PIO ocurría tanto cuando se estaba sentado como cuando se estaba en decúbito e incluso determinaron que el aumento en ambas posiciones era prácticamente igual respecto a las cifras diurnas de PIO en cada postura.

Se ha especulado que el mecanismo endógeno de este aumento de la PIO pudiera deberse a un aumento de la resistencia al flujo de salida del humor acuoso que no ha sido demostrado experimentalmente. Otros autores consideran que posiblemente contribuyan los ritmos circadianos de las hormonas sistémicas, hormonas locales, la actividad neuronal, etc.^{4,86-89}

Un hecho que apoya la influencia del sueño sobre la PIO es que durante la siesta existe un comportamiento similar al de la noche.⁸¹ Este hallazgo debilita la hipótesis de que la melatonina sea la responsable de las variaciones de la PIO nocturna ya que sus niveles durante el periodo postprandial son inferiores a los de la noche. Noël C y col⁸¹ encontraron que el aumento de la PIO que ocurría durante la siesta no era igual en individuos africanos sanos que en glaucomatosos, ya que era mayor en los segundos.

Es posible que también contribuyan a las determinaciones de PIO más altas que se obtienen durante la noche el despertar del individuo, cambios instantáneos en la posición de los ojos, cambios en el volumen sanguíneo de la coroides y la presión que ejerce el párpado.⁸⁸

El proceso del despertar parece que afecta a los valores de la PIO produciendo incrementos de la misma, posteriormente ésta va disminuyendo y tarda en volver al valor basal una media de 404.8 segundos. Esta disminución paulatina puede estar relacionada con los niveles de melatonina que aumentan durante el sueño y disminuyen con la luz o podrían estar relacionados con la acomodación y los movimientos del ojo que bombearían el humor acuoso del ojo.^{88, 90}

Las variaciones de PIO durante el sueño están relacionadas con sus fases. Noel y col⁸¹ estudiaron este hecho en individuos sanos viendo que la PIO era menor durante el sueño REM y mayor durante la fase de ondas lentas. Observaron que los valores de la fase REM no diferían mucho de los valores durante la vigilia.

3. LAS HORMONAS

Diversas hormonas se han relacionado con los valores de PIO como el cortisol, la tiroxina, las catecolaminas, la ADH o la melatonina.^{91, 92, 93} Sin embargo los estudios realizados son en ocasiones contradictorios, así el aumento de melatonina en animales se ha asociado a un incremento de la PIO⁹⁴ mientras que en humanos se ha encontrado que la melatonina disminuye los niveles de PIO.⁹⁵

Las hormonas sexuales también podrían influir en los valores de la PIO según el ciclo menstrual, o durante la menopausia. De esta forma los cambios hormonales asociados a las mujeres mayores de 40 años se relacionan con un aumento de la PIO.^{96,97}

4. FACTORES MECÁNICOS

Se ha demostrado que factores como la tensión de los músculos extraoculares al contraerse puede transmitirse al globo y así influirían en los valores de la PIO. Esto se ha visto por ejemplo en pacientes con enfermedad de Graves en los que existe un engrosamiento muscular que comprime el globo dando cifras de tensión aumentadas en aquellas posiciones de la mirada en las que el músculo esta traccionado.⁹⁸

El parpadeo, sobre todo durante la noche, puede tener efecto sobre las venas episclerales y los canales colectores en la superficie del globo próxima al limbo. Se

sabe que el parpadeo incrementa al PIO de forma instantánea hasta 10mmHg y que un parpadeo muy forzado puede aumentarla hasta 50 mmHg.⁹⁹

La obesidad también se ha sugerido que podría aumentar los valores de PIO postulándose como posible mecanismo responsable el aumento de grasa a nivel de la órbita que aumentaría la compresión del globo y elevaría la presión venosa episcleral.^{55, 56}

5. LA ALIMENTACIÓN Y OTRAS SUSTANCIAS

Algunos alimentos y sustancias pueden alterar los valores de PIO. Así la cafeína la aumenta,¹⁰⁰ mientras que el alcohol¹⁰¹ y la marihuana¹⁰² la disminuye. Otros alimentos pueden tener un efecto osmótico que también induce cambios en los niveles de PIO. De la misma forma la ingesta de líquidos puede subir la PIO al aumentar la presión venosa episcleral con la consiguiente disminución del drenaje del humor acuoso.¹⁰³

Diversos estudios han demostrado como los test de provocación con agua producen picos de tensión y pueden hacer progresar los glaucomas. Además, entre los pacientes con glaucoma estos picos inducidos son mayores que entre los sujetos normales,¹⁰⁴ por eso antiguamente se usaba este test para determinar la presencia o ausencia de glaucoma, según la PIO aumentara mas o menos de 9mmHg con el test. Sin embargo existía una tasa de falsos negativos muy elevada posiblemente debido a que el test se realizaba en el periodo de tiempo en el que el individuo presentaba su pico de PIO diurno habitual.¹⁰⁵

También se han realizado estudios con el test de provocación mediante la ingesta de agua con el fin de intentar detectar los picos de presión que se producen fuera de las horas de consulta.¹⁰⁵

6. LA ACTIVIDAD FÍSICA

Tras el ejercicio físico aumenta el lactato en sangre así como la osmolaridad en plasma, por lo que existe una deshidratación. También disminuye el pH en sangre que conduce a una hiposecreción de humor acuoso. Todo ello hace que la PIO disminuya tras el ejercicio físico sin existir cambios significativos en el drenaje de humor acuoso ni en la presión venosa episcleral. Los valores de PIO tardan en normalizarse aproximadamente una hora.^{106, 107, 101}

La disminución de la PIO ocurre tanto con el ejercicio aeróbico como con el anaeróbico y parece ser proporcional a la carga del esfuerzo, aunque no es estadísticamente significativo. Se pueden conseguir descensos de hasta un 20% cuando el paciente hace ejercicios aeróbicos. La mayor disminución de PIO que se observa aun tras ejercicios muy intensos es de sólo 1.5 mmHg. Se ha visto que los sujetos con mayores valores de PIO sufren una mayor disminución de la misma tras el ejercicio.¹⁰⁸

7. LA ACOMODACIÓN

La contracción de los músculos ciliares facilita el flujo del HA por lo que disminuye la PIO.¹⁰⁹ Cassidy L y col¹¹⁰ confirmaron este hecho en un grupo de pacientes con GCAA encontrando que la PIO era significativamente más baja en pacientes que habían estado leyendo durante 10 minutos que en los que miraban a un punto fijo situado a 6 metros.

8. LA RESPIRACIÓN

Una respiración entrecortada puede alterar los valores de PIO. Segal P y col ^{111,112} estudiaron en sujetos sanos y glaucomatosos como influía en la PIO los cambios de presión respiratoria observando que el aumento de esta última producía un aumento de la presión venosa y éste aumentaba la PIO en ambos grupos de sujetos.

Las maniobras de Valsalva por el mismo mecanismo tienden a aumentar la PIO al disminuir el retorno venoso y consecuentemente aumentar la presión venosa episcleral. Algunos estudios realizados en músicos de instrumentos de viento de alta resistencia han confirmado estos incrementos de PIO y se ha visto que está asociado a la aparición de defectos campimétricos glaucomatosos. ¹¹³

9. ENFERMEDADES

Diversas enfermedades tanto oculares como sistémicas pueden modificar los valores de la PIO. Entre las oculares las uveitis pueden aumentarla. ¹¹⁴

Entre las sistémicas diversas patologías se ha visto que están asociadas a cifras tensionales bajas como la distrofia miotónica, ¹¹⁵ o aquellas situaciones que cursen con acidosis sistémica u osmolaridad plasmática elevada como la deshidratación, la uremia o la hiperglucemia. ^{116, 117}

Por el contrario, los procesos que inducen una hiperviscosidad sanguínea como el aumento de la hemoglobina o del hematocrito tienden a aumentar la PIO por un aumento de la resistencia vascular en la venas episclerales. ⁵⁵

Respecto a la hipertensión arterial y su relación con la PIO existe mucha controversia. ⁵⁶ Shiose Y y col ⁵⁵ encontraron en un estudio que el aumento de la

presión arterial sistólica podría aumentar la formación de humor acuoso por ultrafiltración . Orzalesi N encontró una asociación entre las medidas de la PIO en decúbito y la tensión arterial sistólica en pacientes HTO. ¹¹⁸ Sin embargo hay estudios que indican que la hipertensión arterial, así como la diabetes mellitus no son más frecuentes en pacientes con glaucomas primarios y secundarios de ángulo abierto que en sujetos no glaucomatosos de edades equivalentes. ¹¹⁹

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La PIO elevada es el factor de riesgo más importante para el desarrollo y progresión del glaucoma así como el único tratable a día de hoy. Cuando se mide la PIO de un individuo, se obtiene una medida aislada de un parámetro que es dinámico, ya que su valor fluctúa a lo largo del día.

Habitualmente las determinaciones se realizan a los pacientes de forma puntual y dentro del horario de consulta, unas veces por la mañana y otras veces por la tarde, quedando sin registrar ni estudiar las cifras de tensión existentes durante la noche. Sin embargo, la noche es un periodo crítico para el control de los glaucomas, sobre todo de los normotensionales, y de los sujetos con HTO debido a la disminución de la tensión arterial nocturna.

No se conoce aún el método más exacto para medir la PIO. De forma ideal la manera más precisa sería un aparato de manometría intraocular que es en la actualidad impracticable. Hasta el momento no disponemos de métodos adecuados para la toma de la PIO de forma continua en el tiempo por lo que son necesarias varias tonometrías obtenidas a lo largo del día para poder conocer la curva tensional de cada paciente. Tampoco existen dispositivos fiables de autotomometría que puedan ser utilizados por el propio paciente, por lo que estas mediciones deben ser realizadas por personal acostumbrado al manejo de los tonómetros convencionales.

Una curva diurna realizada en un mismo día o bien obtenida mediante determinaciones realizadas a diferentes horas en distintos días nos aporta más información que una determinación de PIO aislada. Sin embargo la curva diurna sólo nos da información de las horas en las que el sujeto está despierto. Por la noche tienen lugar incrementos de la PIO secundarios al aumento de la presión venosa episcleral por

la posición de decúbito y existe una disminución de la presión sanguínea, por eso las mediciones de la PIO también durante la noche nos da una información adicional muy útil y mucho más completa.

Dado que no existen métodos que permitan predecir los picos, valles, medias y fluctuaciones de la PIO en los pacientes de forma veraz, a día de hoy, debemos considerar la realización de curvas tensionales de 24h como el procedimiento más exacto para el mejor entendimiento y manejo de algunos pacientes.

El conocimiento de la variación de la PIO durante 24 horas es importante desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Así en pacientes con papilas sospechosas de glaucoma pero que no tienen elevaciones de la PIO, o en glaucomas aparentemente bien controlados en las determinaciones realizadas en los horarios de consulta pero que muestran una progresión, la realización de curvas tensionales puede llevarnos a encontrar momentos del día en los que la PIO no está bien controlada y por lo tanto nos permite salir de dudas sobre el correcto diagnóstico del paciente y su adecuado manejo. Del mismo modo, el desconocimiento del comportamiento de la PIO fuera de los horarios de consulta nos puede llevar a evaluar de forma errónea la necesidad de tratamiento de los pacientes HTO y su eficacia en aquellos que lo precisan.

Los estudios de curva tensional en sujetos sanos hasta el momento se han realizado en condiciones experimentales hospitalizando al sujeto, con lo que variables como el estrés ante el cambio del entorno, las posibles dificultades para conciliar el sueño y la modificación de los hábitos normales de la persona podrían influir en los resultados obtenidos. Por ello se ha planteado la realización de un estudio para comprobar el ciclo circadiano de la PIO en sujetos sanos con medidas realizadas en su ámbito habitual y sin modificar sus costumbres para ver hasta que punto éstas pueden influir en aquella.

La realización de la curva de PIO en los pacientes HTO es de gran utilidad pues nos ayuda a la detección precoz de los pacientes HTO que pudieran estar mal controlados en diferentes momentos del día y por lo tanto permite su tratamiento precoz para prevenir las consecuencias potencialmente serias del glaucoma. El tratamiento precoz de los HTO permite reducir el riesgo de desarrollar glaucoma del 9.5% observado entre los pacientes HTO no tratados, al 4.4% en los pacientes que reciben tratamiento ³². Pero este tratamiento no debe administrarse de forma sistemática en todos los HTO, ya que no está exento de efectos secundarios, sino solamente en aquellos pacientes con un riesgo real de desarrollar glaucoma.

Aunque se han publicado estudios sobre las variaciones de la PIO en diferentes tipos de individuos y en diferentes momentos del día, en muchos casos los resultados obtenidos son contradictorios. No existen además, estudios realizados en nuestro medio que comparen las variaciones de la PIO en sujetos normales y en HTO.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es mejorar los conocimientos sobre el ritmo circadiano de la PIO y las relaciones entre las medidas obtenidas en decúbito y sentado en sujetos sanos y en HTO.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. La curva tensional de la PIO se comporta de forma diferente en los individuos sanos que en los HTO.
2. La curva tensional de PIO varía según las determinaciones de la PIO se realicen con el sujeto sentado o en decúbito supino.

OBJETIVOS

1. Determinar el valor de la PIO media en nuestro entorno en sujetos sanos y en HTO.
2. Estudiar el comportamiento de la PIO durante 24 horas en sujetos sanos “en su ambiente natural” y en sujetos HTO en el ámbito hospitalario.
3. Conocer la variación de la PIO que se produce en función de la postura (sentado y en decúbito) en los individuos sanos y en HTO, así como analizar las relaciones existentes entre ellas.

4. Construir una “curva fisiológica” para ojos normales e HTO con la PIO en la posición en la que está el individuo en condiciones normales a la hora de esa determinación y compararlas.
5. Estudiar si existen diferencias en la PIO entre un ojo y el adelfo en un mismo individuo tanto si es normal como si es HTO.
6. Analizar la variación de la PIO en función del sexo y de la edad de los sujetos normales y en los HTO.
7. Buscar la existencia de una correlación entre los valores de PIO obtenidos en consulta y la PIO máxima que alcanza el individuo a lo largo del día tanto si es HTO como si es normal.
8. Establecer el porcentaje de picos de PIO que ocurren fuera de los horarios habituales de consulta en los ojos tanto HTO como normales.
9. Establecer el porcentaje de nadir que ocurren fuera de los horarios habituales de consulta en los ojos tanto HTO como normales.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal con el fin de analizar las variaciones de presión intraocular durante un periodo de 24 horas en sujetos sanos y en pacientes con hipertensión ocular. El estudio se ajustó a las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. El periodo de reclutamiento y obtención de datos del estudio duró aproximadamente 1 año y el protocolo que se siguió para su realización fue el siguiente:

1º SELECCIÓN DE PACIENTES:

Se seleccionaron dos grupos de pacientes: un grupo de individuos normales y otro grupo que presentaban HTO. Se tomó como punto de corte para considerar los ojos como normales o HTO la PIO de las 8 am en posición sentada, de forma que si ésta era superior a 21mmHg el ojo era considerado HTO y si era igual o inferior a 21mmHg era considerado normal.

Los ojos normales fueron reclutados entre familiares voluntarios de oftalmólogos del servicio de oftalmología de los hospitales Clínico San Carlos de Madrid y Miguel Servet de Zaragoza. Los ojos hipertensos oculares fueron reclutados en la consulta de glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Ambos grupos de pacientes de esta fase del estudio se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios:

Los criterios de inclusión que debían cumplir fueron:

- Podían ser personas de ambos sexos.
- Debían tener una edad mayor de 18 años para otorgar el consentimiento legal.

- Posibilidad de completar el curso del estudio así como capacidades físicas y psíquicas adecuadas para poder llevarlo a cabo, aceptando las instrucciones que se les daban en cada momento.
- Podían presentar cataratas incipientes-moderadas en evolución.
- El campo visual debía ser normal.
- El nervio óptico no podía presentar alteraciones glaucomatosas evidenciadas en la exploración.
- En la gonioscopia el ángulo debía estar abierto.
- Debían tener un ritmo regular del sueño de 11.30-7.30 \pm 1h así como un patrón regular de actividades diarias en comidas, ejercicio, etc.
- Ningún individuo debía recibir tratamiento ocular en el momento del estudio.

Se consideraron criterios de exclusión la presencia de:

- Enfermedades generales severas o no controladas, incluidas las psiquiátricas, que pudiesen aumentar significativamente el riesgo del paciente.
- Alergia o hipersensibilidad conocida a los colirios anestésicos o a la fluoresceína.
- Falta de colaboración por parte del paciente para realizar el estudio.
- Cualquier enfermedad ocular activa en el momento del estudio o durante el mes previo como inflamaciones del tipo conjuntivitis, queratitis, uveitis u ojo seco severo.
- Antecedentes de enfermedades oculares como herpes, uveitis o retinopatías.
- Cirugías previas oftalmológicas sobre la córnea, cristalino, retina o que hubieran sido sometidos a tratamientos con láser.
- Historia de traumatismo ocular.

- Individuos que hubiesen estado con tratamiento corticoideo previo de forma prolongada.
- Pacientes que estuviesen en ese momento con tratamientos sistémicos o tópicos que pudiesen interferir en los valores de PIO, en especial tratamientos corticoideos.
- Enfermedades o situaciones oculares que contraindicasen o alterasen las determinaciones de tonometría.
- Opacidades corneales que dificultasen el examen de la cámara anterior o del fondo del ojo.
- Hábito de ingestas abundantes de alcohol u otras drogas.
- Empleo de fármacos inductores del sueño.
- Pacientes embarazadas.
- Trastornos significativos en el ritmo del sueño-vigilia.

Además los ojos HTO para poder entrar a formar parte del estudio debían de cumplir una serie de requisitos:

- La PIO registrada en la consulta de glaucoma debía ser superior a 21mmHg en posición vertical.
- Los pacientes con cualquier tipo de glaucoma primario o secundario quedaban totalmente excluidos.
- Las pruebas estructurales como el Gdx o el OCT de capa de fibras nerviosas debían ser normales.

2º ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN DE LOS PACIENTES:

A los pacientes HTO se les realizó una historia clínica completa y exploración previa para confirmar que cumplían los criterios de inclusión.

Se recogieron los siguientes datos:

- Edad y sexo del paciente.
- Padecimiento de enfermedades sistémica y tratamiento para las mismas.
- Enfermedades oculares previas o en el momento del estudio.
- Tratamientos oftalmológicos previos o en el momento del estudio.
- Cirugías previas oculares y extraoculares.
- Alergias medicamentosas.
- Determinación de la agudeza visual con la escala de Snellen.
- Exploración biomicroscópica con lámpara de hendidura.
- Exploración del fondo de ojo con examen detallado del nervio óptico y determinación de la excavación papilar.
- Realización de un campo visual .
- Tonometría de ambos ojos.

3º EXPLICACIÓN A LOS PACIENTES.

Se explicó al paciente el estudio, el objetivo del mismo, las alternativas al mismo existentes, el procedimiento a seguir, los posibles efectos adversos derivados del mismo y el carácter confidencial de los resultados.

4º CONFORMIDAD DEL PACIENTE.

Se obtuvo mediante la firma del consentimiento informado de cada paciente antes de cualquier ejecución del estudio.

5º PROTOCOLO DEL ESTUDIO TENSIONAL:

Las determinaciones de tensión se realizaron con un tonómetro de aplanación de Perkins modelo Clement Clarke MK2 (Harlow, England). Los tonómetros estaban calibrados y siempre se utilizó el mismo tonómetro en todas las tomas realizadas al mismo individuo. Previo a la toma de la PIO se instiló una gota de anestésico con fluoresceína (Fluotest® de Alcon Cusi).

Las tomas de PIO fueron tomadas en el grupo de pacientes sanos por su familiar oftalmólogo en su domicilio y en el grupo de pacientes hipertensos por 4 oftalmólogos de forma que todas las tomas de un mismo paciente se realizaban por el mismo observador. Todos los oftalmólogos que realizaron el estudio utilizaban habitualmente el tonómetro de aplanación de Perkins en su práctica clínica, por lo que tenían gran experiencia con el.

Los pacientes HTO estuvieron ingresados en una unidad hospitalaria del Hospital Clínico San Carlos durante las 24 horas que duró el estudio. Los pacientes podían salir del centro hospitalario durante el día siempre y cuando a las horas programadas volvieran al centro un mínimo de 30 minutos antes de la toma tensional. Las comidas fueron aportadas por el centro hospitalario de forma que los pacientes podían comer en el hospital o si lo deseaban podía realizarlas fuera de él. Los pacientes ingresaron en el

hospital un viernes a las 6pm siendo la primera de las tomas realizadas la de las 8 pm, y salieron de alta el sábado tras realizárseles la toma de las 8 pm.

Se realizó una toma de PIO cada 4 horas durante un periodo de 24 horas. Las horas a las que se realizaron las determinaciones fueron:

1ª toma a las 8 pm del viernes.

2ª toma a las 12 am del sábado.

3ª toma a las 4 am del sábado.

4ª toma a las 8 am del sábado.

5ª toma a las 12 pm del sábado.

6ª toma a las 4 pm del sábado.

7ª toma a las 8 pm el sábado.

En cada una de las horas estudiadas se realizaban tomas de PIO con el sujeto sentado y en decúbito supino pasando al menos un intervalo de tiempo de 15 minutos entre la toma en una postura y la toma en la otra postura.

Se realizaron tres medidas de la PIO por cada toma de PIO estudiada. Se calculó la PIO media de las tres tomas para obtener la PIO final en esa toma para cada una de las posiciones estudiadas.

Según la hora estudiada, la primera toma de PIO era en una posición o en otra. De forma que la primera medición se buscó que fuera en la posición fisiológica en la que el individuo estaba en condiciones normales a esa hora (sentado durante el día y tumbado por la noche) debiendo estar en esa posición al menos los 15 minutos previos a la toma de PIO. Según esto, el protocolo realizado fue el siguiente:

8pm1: Primera toma de PIO sentado y segunda toma de PIO en decúbito supino.

12am: Primera toma de PIO con el sujeto en decúbito supino y segunda toma de PIO sentado.

4am: Primera toma de PIO en decúbito supino y segunda toma de PIO sentado.

8am: Primera toma de PIO con paciente sentado y segunda toma en decúbito supino.

12pm: Primera toma de PIO con sujeto sentado y segunda toma de PIO en decúbito supino.

4pm: Primera toma de PIO sentado y segunda toma en decúbito supino.

8pm2: Primera toma de PIO sentado y segunda en decúbito supino.

Los horarios habituales de los sujetos estudiados fueron:

Hora de despertarse: 8:00h

Desayuno: 8:00h-9:00h

Comida: 13:30h- 14:30h

Cena : 21:00h-22:00h

Hora de acostarse: 23:30h-24:30h

No se permitieron ingestas excesivas de alcohol ni de cafeína. Se dejó dormir de forma natural a cada individuo durante la noche siendo despertado únicamente a la hora de las tomas de PIO.

Las medidas nocturnas fueron realizadas en la misma cama del paciente y en ellas se les sometía a una luz ambiental tenue (no brillante), la imprescindible para poder ver para realizar la exploración tonométrica. El objetivo de estas condiciones es alterar lo menos posible los valores reales de la PIO durante el sueño ya que es sabido que tanto el hecho del despertar, como la exposición nocturna a la luz, como el cambio postural del paciente al sentarse pueden modificarla, mas aún si se traslada al paciente a otro lugar para la toma tensional.

6º ANÁLISIS DE DATOS

Se trata de un estudio prospectivo, transversal, sin tratamiento, observacional de cohortes.

Los datos recogidos fueron incorporados a una base de datos del programa Microsoft Excel versión Microsoft Office 2007 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). La tabla fue diseñada específicamente para este estudio.

Los cálculos y test estadísticos adecuados para cada tipo de variable fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0 para windows (SPSS Inc., Chicago, USA), importando los datos desde la base de Excel creada.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE) o medianas. La normalidad de las variables cuantitativas del estudio se verificó mediante los test de de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk.

Se empleó la prueba t de Student para comparar resultados entre los grupos de estudio en caso de que las variables siguiesen una distribución normal. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para los datos no paramétricos. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron indicativos de diferencias estadísticamente significativas. Para evaluar el grado de correlación entre diferentes parámetros se empleó la correlación de Pearson y Spearman.

Cada ojo del mismo individuo ha sido analizado de forma independiente.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se reclutaron un total de 45 sujetos: 17 pacientes con HTO en ambos ojos, 16 sujetos con ambos ojos normales, 5 individuos con un ojo normal y otro HTO y 7 sujetos normales de los que se recogieron datos de un solo ojo.

Se estudiaron un total de 83 ojos de los que 39 eran HTO y 44 ojos eran normales. Los ojos se analizaron de forma independiente, pues de algunos sujetos sólo se han recogido datos de un ojo (en siete de los sujetos normales) y en otros individuos un ojo era HTO y el otro normal (cinco casos).

De los 83 ojos estudiados, 46 ojos (el 55,4%) fueron ojos derechos y 37 (el 44,6%) ojos izquierdos. De los 39 ojos HTO, 17 eran derechos (el 43,5%) y 22 eran ojos izquierdos (el 56,4%) y de los 44 ojos normales, 29 eran derechos (el 65,6%) y 15 izquierdos (el 34,1%).

Como antecedentes personales entre los sujetos estudiados cabe destacar:

- Diabetes Mellitus presente en el 15,2% de los individuos (10,3% de los normales y 23,8% de los HTO). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,08$).
- Hipertensión arterial en el 17,3% de los casos (17,2% de los normales y 19% de los HTO). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,99$).
- Dislipemia en el 13,0% de los sujetos (13,7% de los normales y 14,2% de los HTO). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,93$).
- Hipotiroidismo en el 13,0 % de los individuos (3,4% de los normales y 23,8% de los HTO). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,07$).

El 54,3% de los sujetos estudiados fueron hombres (24 casos) y el 45,6% mujeres (21 casos). En el grupo de pacientes HTO el 43,4% (10 casos) fueron hombres y el 56,52% (13 casos) mujeres. En el grupo de pacientes normales el 60,7% (17 casos) fueron hombres y el 39,2% (11 casos) mujeres.

La edad media de los pacientes fue de $52,3 \pm 16,7$ años. En el grupo de pacientes HTO fue de $55,8 \pm 14,7$ años y en los normales de $51,9\% \pm 17,9$ años.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de HTO y normales en cuanto al sexo ($p= 0,190$) ni en cuanto a la edad ($p= 0,275$).

Ningún paciente abandonó el estudio. Ninguna reacción adversa se detectó durante el estudio.

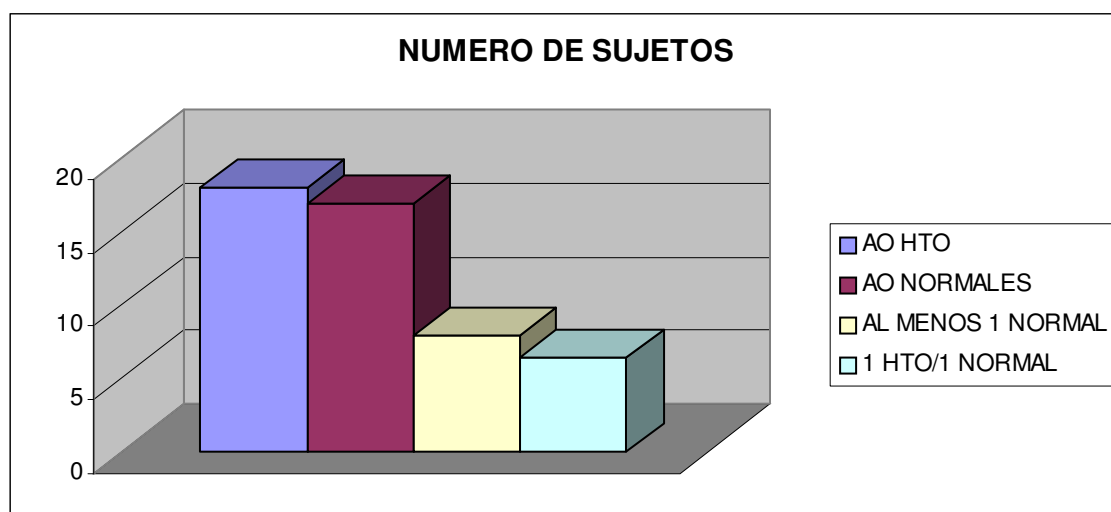


Figura 7: Número de sujetos incluidos en el estudio con ambos ojos HTO, con ambos ojos normales, con al menos un ojo normal y con un ojo normal y el otro HTO.

	VARONES/ MUJERES	EDAD
NORMALES	17/11	51,9 ± 17,9
HTO	10/13	55,8 ± 14,7

Tabla 1: Sexo y edad media ± DS de los sujetos incluidos en el estudio.

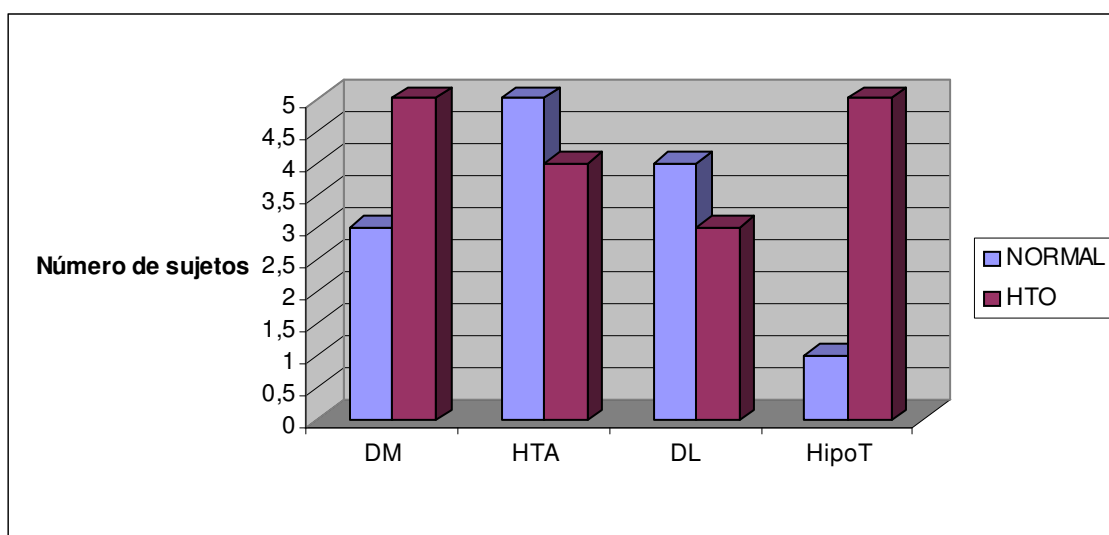


Figura 8: Antecedentes personales de los sujetos incluidos en el estudio.

	NÚMERO DE OJOS	DERECHOS/IZQUIERDOS
NORMALES	44	29/15
HTO	39	17/22

Tabla 2: Lateralidad de los ojos incluidos en el estudio.

2. MEDIAS, INTERVALOS MÍNIMO-MÁXIMO Y RANGOS.

Se ha calculado la PIO media con la desviación estándar, así como el valor mínimo y máximo de la PIO y el rango de fluctuación de la PIO de ambos grupos de pacientes considerando todas las tomas de la curva de 24h, tanto en la posición sentada, como en decúbito, como la global (analizando ambas posiciones conjuntamente).

En HTO

HTO	GLOBAL (s+t)	SENTADO	TUMBADO
PIO Media \pm DE	23,9 \pm 3,4	23,3 \pm 3,4	24,6 \pm 3,6
Intervalo(Mín, Max)	(17,9-34,0)	(16,9-32,6)	(18,8-35,3)
Rango	16,1	15,7	16,5

Tabla 3: Valores de PIO para HTO.

En normales

NORMALES	GLOBAL (s+t)	SENTADO	TUMBADO
PIO Media	16,5 \pm 3,7	15,7 \pm 3,6	17,3 \pm 4,1
Intervalo(Mín, Max)	(7,3-22,9)	(6,8-21,9)	(7,8-24,8)
Rango	15,6	15,1	16,9

Tabla 4: Valores de PIO para sujetos normales.

La PIO media es mayor en HTO que en normales, tanto si la analizamos de forma global, como en las dos posiciones estudiadas.

Al comparar los rangos de la PIO en función de la posición durante la toma se encontró que era mayor en posición tumbada que sentada tanto en ojos normales como en HTO.

Si comparamos este rango de la PIO en función de si los ojos eran normales o HTO se observó que dependía de la posición, así de forma global el rango era mayor en HTO, en la posición sentada el rango era mayor en HTO también, pero en posición tumbada era mayor en ojos normales.

3. MÍNIMOS Y MÁXIMOS DE FORMA GLOBAL Y POR GRUPOS DE PACIENTES.

Se analizó la media de los valores mínimos y máximos de la PIO, primero de forma global incluyendo los 83 ojos y después de forma separada según fuesen HTO o normales.

En el global

	MINIMO	MAXIMO
Media \pm DS	15,5 \pm 4,4	24,4 \pm 6,2
(Mínimo, Máximo)	(5 , 24,6)	(9 , 41)

Tabla 5: Media \pm DS y rango de los valores mínimo y máximo para el total de ojos.

En HTO

	MINIMO	MAXIMO
Media \pm DS	18,6 \pm 2,9	28,9 \pm 4,4
(Mínimo, Máximo)	(11,6 , 24,6)	(23,41)
Inter de confianza al 95%	(17,7 , 19,5)	(27,4 , 30,3)

Tabla 6: Media \pm DS, rango de los valores mínimo y máximo e intervalo de confianza para la media al 95% del mínimo y máximo en HTO.

En Normales

	MINIMO	MAXIMO
Media \pm DS	12,6 \pm 3,6	20,4 \pm 4,6
(Mínimo, Máximo)	(5 , 20)	(9, 32)
Inter de confianza al 95%	(11,5 , 13,8)	(19 , 21,8)

Tabla 7: Media \pm DS, rango de los valores mínimo y máximo e intervalo de confianza para la media al 95% del mínimo y máximo en HTO.

Los mínimos y máximos fueron mayores en HTO que en los ojos normales.

4. PIO MEDIA ENTRE LAS DOS POSICIONES EN HTO Y EN NORMALES EN CADA TOMA HORARIA

Se analizó la PIO media entre ambas posiciones en cada toma horaria tanto en HTO como en normales.

En HTO

El pico de PIO se encontró en la determinación de las 8am con un valor de $25,4 \pm 2,8$ mmHg y el momento de mínima presión fue a las 12am con un valor de $21,3 \pm 3,6$ mmHg. El rango de fluctuación de la PIO fue por lo tanto de 4,1 mmHg.

HORA DE LA TOMA	MEDIA	DESV. ESTANDAR
8pm (día 1)	24,1	4,8
12am	21,3	3,6
4am	22,8	3,3
8am	25,4	2,8
12pm	24,9	4,7
4 pm	23,8	4,5
8 pm (día 2)	24,3	5,1

Tabla 8: Media y desviación estándar de la PIO (Sentado+ Tumbado) en ojos HTO en cada toma horaria.

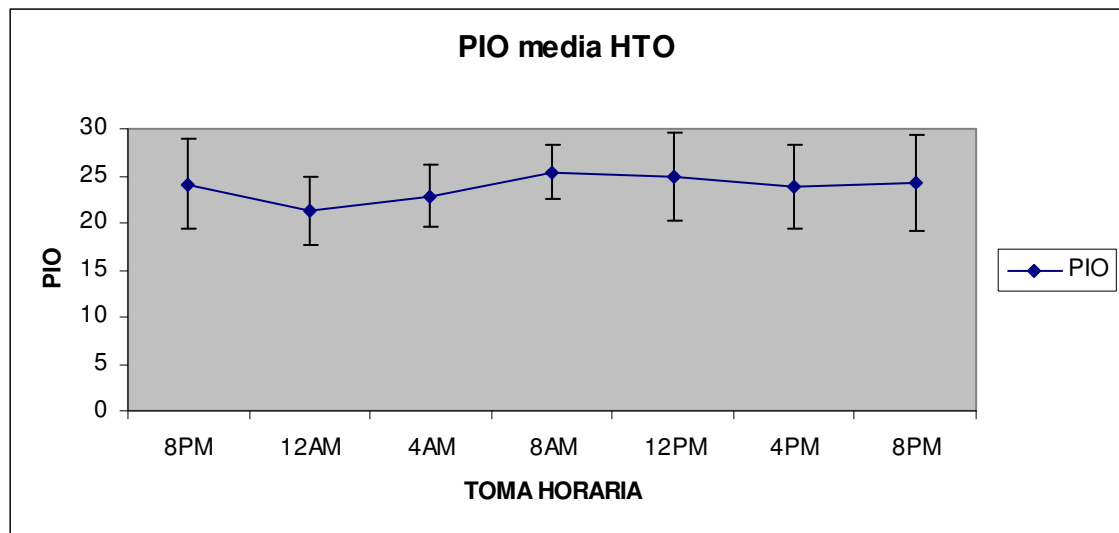


Figura 9: Curva de PIO en 24 horas en ojos HTO (Sentado+Tumbado).

En normales

El pico de PIO ocurrió a las 8am con un valor de $17,1 \pm 3,7$ mmHg y el mínimo tuvo lugar a las 12am siendo de $15,1 \text{ mmHg} \pm 4,1 \text{ mmHg}$. El rango de fluctuación de la PIO fue de 2 mmHg.

HORA DE LA TOMA	MEDIA	DESV. ESTANDAR
8pm (día 1)	16,4	4,2
12am	15,1	4,1
4am	15,8	4,4
8am	17,1	3,7
12pm	16,8	3,9
4pm	16,5	4,0
8pm (día 2)	17,0	4,2

Tabla 9: Media y desviación estándar de la PIO (Sentado+Tumbado) en ojos normales en cada determinación horaria.

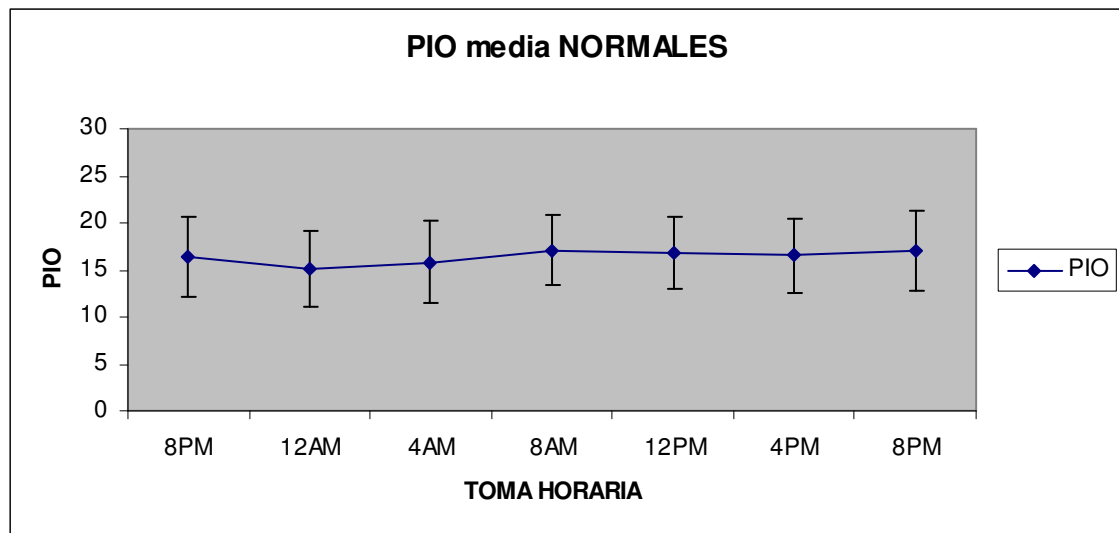


Figura 10: Curva de 24 horas de la PIO (Sentado+Tumbado) en ojos normales.

5. PIO MEDIA EN POSICIÓN SENTADA Y TUMBADA DE TODOS LOS OJOS EN CADA TOMA HORARIA.

En posición sentada

Se calculó la PIO media en cada una de las determinaciones horarias conjuntamente de todos los 83 ojos (normales e HTO) en posición sentada. El pico de presión estuvo en la determinación de las 8 pm del primer día que fue de $20,4 \pm 6,0$ mmHg y el momento de mínima presión fue a las 12am con un valor de $17,1 \pm 4,8$ mmHg de media. El rango de fluctuación de la PIO fue por lo tanto de 3,3mmHg.

Se encontraron diferencias significativas entre el momento de máximo valor de la PIO y el momento de mínimo valor de la PIO entre los 83 ojos juntos en posición sentada con una $p < 0,001$.

HORA DE LA TOMA	MEDIA	DESV. ESTANDAR
8pm (día 1)	20,4	6,0
12am	17,1	4,8
4am	17,9	5,1
8am	20,1	5,7
12 pm	19,9	6,0
4pm	19,6	5,8
8pm (día 2)	19,7	6,0

Tabla 10: Media y desviación estándar de la PIO de los 83 ojos en cada una de las tomas en posición sentado.

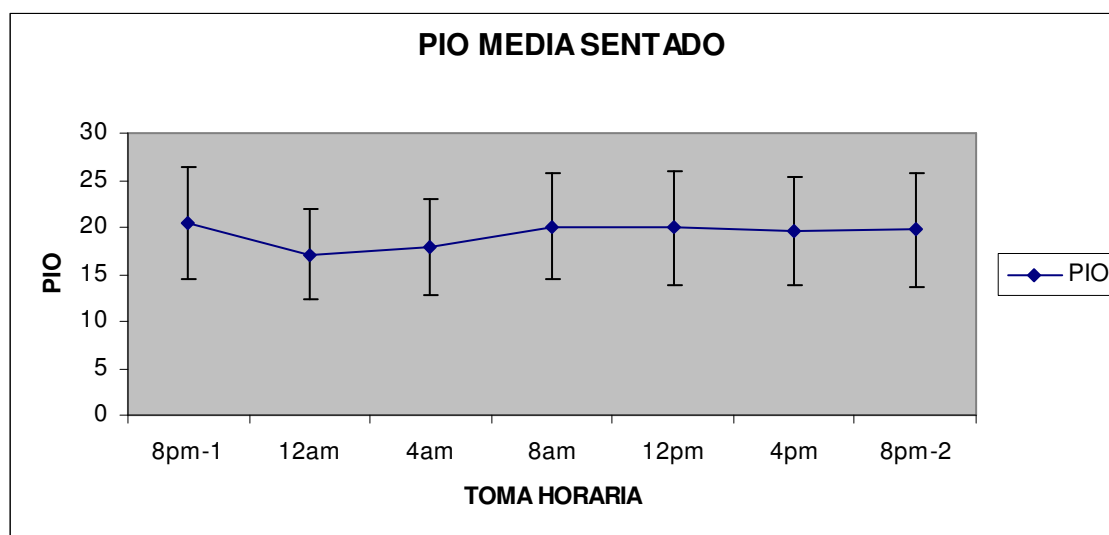


Figura 11: Curva de PIO 24 horas en posición sentada para los 83 ojos.

En posición tumbada

También se calculó la PIO media de todos los ojos (normales e HTO) en cada una de las determinaciones horarias en posición tumbada.

El momento de máxima presión fue a las 8 am que se registraron $21,8 \pm 5,5$ mmHg de media y el de mínimo valor fue a las 12 am encontrándose $19 \pm 5,6$ mmHg de media. El rango de fluctuación de la PIO fue de 2,8 mmHg.

Se encontraron diferencias significativas entre el momento de máximo valor de la PIO y el momento de mínimo valor de la PIO entre los 83 ojos en posición tumbada con una $p < 0,001$.

HORA DE LA TOMA	MEDIA	DESV. ESTANDAR
8 pm(día 1)	21, 2	6,2
12 am	19,0	5,6
4 am	20,3	5,9
8am	21,8	5,5
12 pm	21,2	6,2
4pm	20,3	5,7
8pm (día 2)	21,2	6,2

Tabla 11: Media y desviación estándar de la PIO en cada determinación horaria para los 83 ojos en posición tumbada.

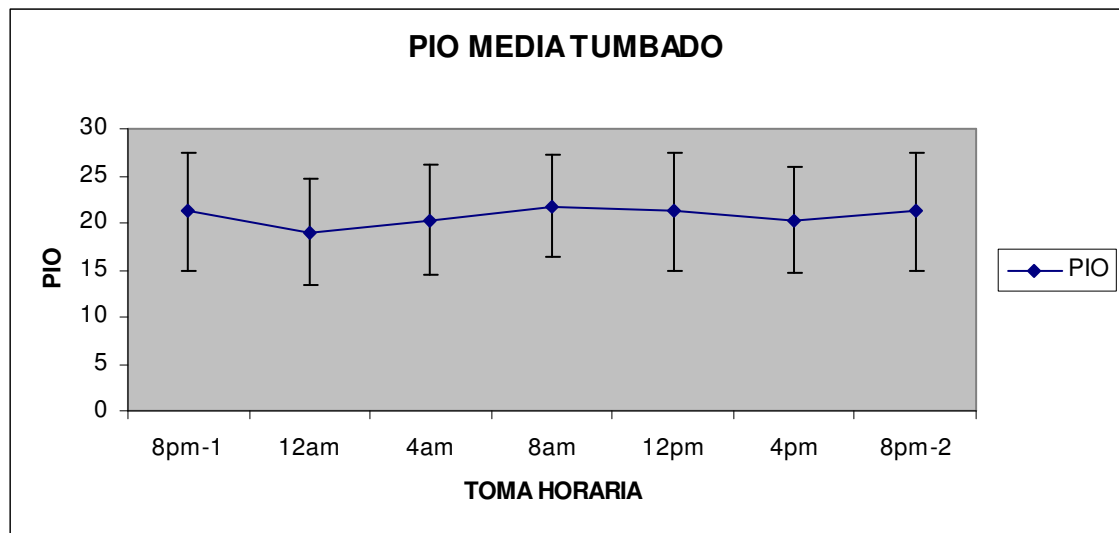


Figura 12: Curva de PIO 24 horas en posición tumbada para los 83 ojos.

La curva de PIO global que se obtiene analizando todos los ojos de forma conjunta tiene un comportamiento muy similar en ambas posiciones coincidiendo que por la noche la PIO tiende a ascender en ambos casos, por la mañana y primera parte de la tarde (hasta las 4pm) tiende a descender, entre las 4 pm y las 8 pm asciende nuevamente y entre las 8pm y las 12am vuelve a descender.

Se encontró que la PIO media obtenida analizando todos los ojos era, en todas las determinaciones horarias, mayor en decúbito que en posición sentada.

6. PIO MEDIA EN POSICIÓN SENTADO EN CADA TOMA EN HTO Y EN NORMALES.

Separando los ojos en dos grupos (HTO o normales) se calcularon la media, desviación estándar así como los valores máximos y mínimos de presión en cada toma alcanzados a lo largo de las 24 horas del estudio en posición sentada.

En el grupo de ojos HTO el momento de máximo valor de la PIO media se alcanzó a las 8 am y fue de 25 ± 3 mmHg mientras que el de mínimo valor fue a las 12am donde se tomaron 20 ± 4 mmHg de media. El rango de fluctuación de la PIO fue de 5 mmHg.

HORA DE TOMA	MEDIA	DESV. ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
8pm (dia 1)	24,4	4,9	16	39
12am	20,0	4,0	11,6	30,6
4am	21,5	3,1	17,0	30,3
8am	25,0	3,0	21,1	32,3
12pm	24,4	4,8	17,6	40
4pm	23,6	4,8	16	37
8pm (día 2)	23,9	5,1	14	37

Tabla 12: Media, DE, minimos y máximos de PIO en cada toma en posición sentada en HTO.

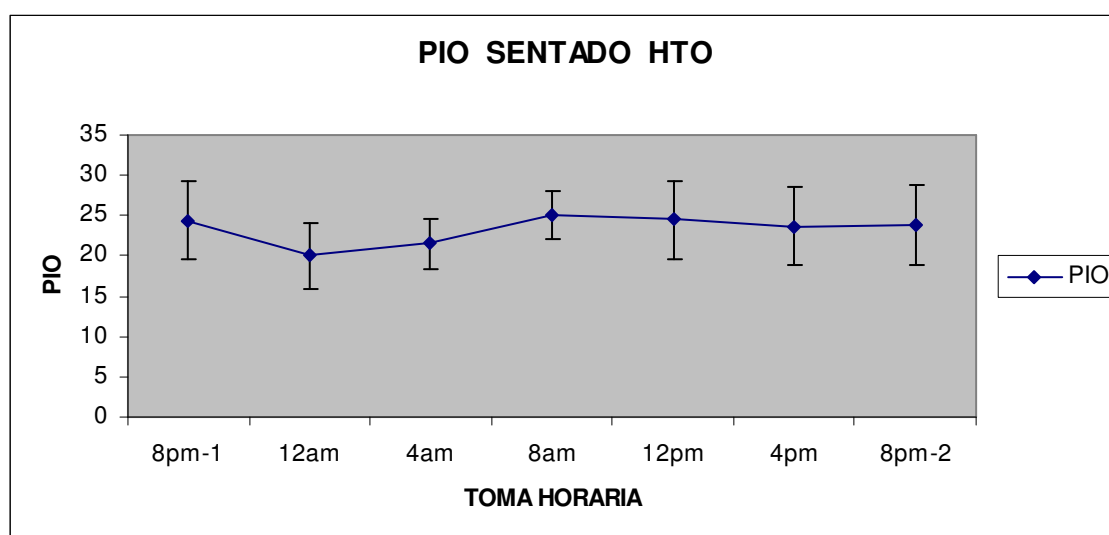


Figura 13: Curva de PIO de 24 horas en HTO en posición sentada.

En el grupo de ojos normales en posición sentada el pico de PIO se alcanzó a las 8pm del primer día con un valor de $16,8 \pm 4,5$ mmHg y la PIO media menor fue a las 12am con valor de $14,5 \pm 3,9$ mmHg. El rango de fluctuación de la PIO fue de 2,3 mmHg.

HORA DE TOMA	MEDIA	DESV. ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
8 pm (día 1)	16,8	4,5	6	24
12 am	14,5	3,9	7	22
4am	14,6	4,3	5	29
8am	15,7	3,5	7	21
12 pm	16,0	3,8	7	22,6
4pm	16,0	3,9	7	23
8pm (día 2)	16,0	4,1	8	23

Tabla 13: Media, DE, mínimos y máximos de PIO en cada toma en posición sentada en sujetos normales.

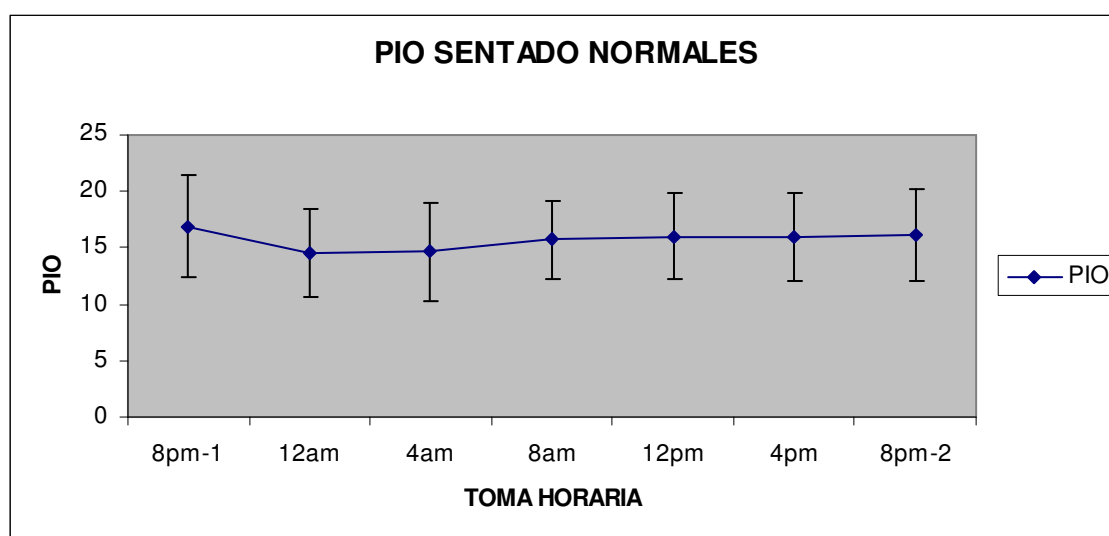


Figura 14: Curva de PIO de 24horas en ojos normales en posición sentada.

7. PIO MEDIA EN POSICIÓN TUMBADO EN CADA TOMA EN HTO Y EN NORMALES.

Se realizaron los mismos cálculos de media, desviación estándar, mínimos y máximos en cada determinación horaria pero en posición tumbada para ambos grupos de ojos. En el grupo de ojos HTO el pico de presión se alcanzó a las 8am con un valor de $25,7 \pm 3,9$ mmHg y el valle se encontró en la toma de las 12am con un valor de PIO media de $22,8 \pm 3,8$ mmHg. El rango de fluctuación de la PIO fue de 2,9 mmHg.

HORA DE TOMA	MEDIA	DESV. ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
8pm(día 1)	25,4	4,9	19,3	39
12am	22,8	3,8	14,6	32,3
4 am	24,3	4,3	14	35
8 am	25,7	3,9	19	36
12 pm	25,5	5,2	19,3	39,6
4 pm	24,3	4,7	16,3	37,3
8 pm (día 2)	25,1	5,8	15	41

Tabla 14: Media, DS, mínimos y máximos de PIO en cada determinación en posición tumbada en HTO.

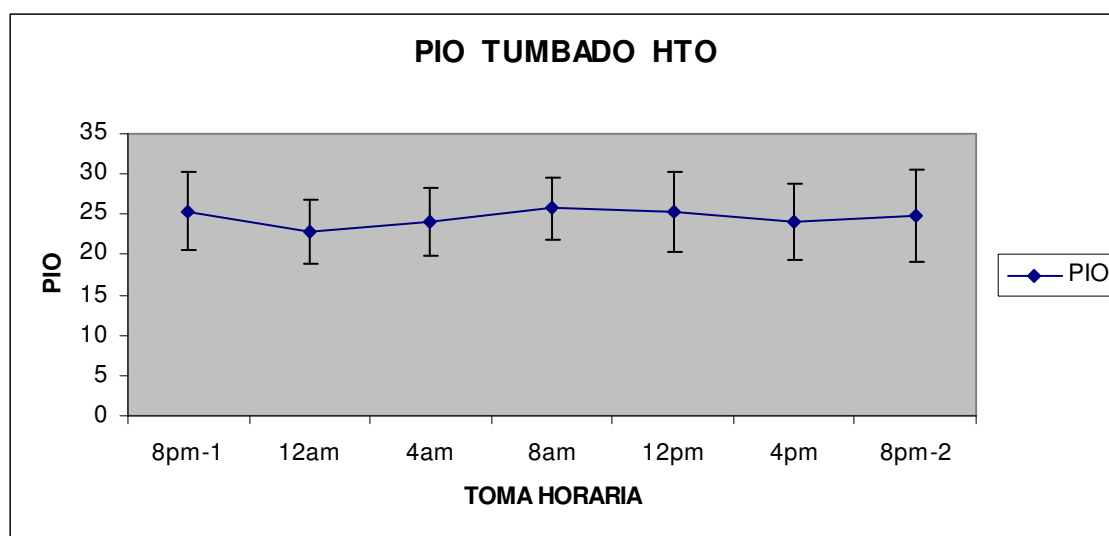


Figura 15: Curva de PIO de 24horas en posición tumbada en ojos HTO.

En el grupo de ojos normales el momento del pico de PIO fue a las 8am con $18,5 \pm 4,4$ mmHg de media y el valor más bajo de PIO media se obtuvo a las 12am con $15,7 \pm 4,7$ mmHg. El rango de fluctuación de la PIO fue de 2,8 mmHg.

HORA DE TOMA	MEDIA	DESV. ESTANDAR	MINIMO	MAXIMO
8pm (dia1)	17,7	4,9	7	25,6
12 am	15,7	4,7	8	24
4am	16,9	5,0	6	32
8 am	18,5	4,4	9	28
12 pm	17,5	4,3	8	27
4 pm	16,9	4,2	8	26,3
8 pm (día 2)	17,9	4,5	9	27

Tabla 15: Media, DS, mínimos y máximos de PIO en cada toma en ojos normales en posición tumbada.

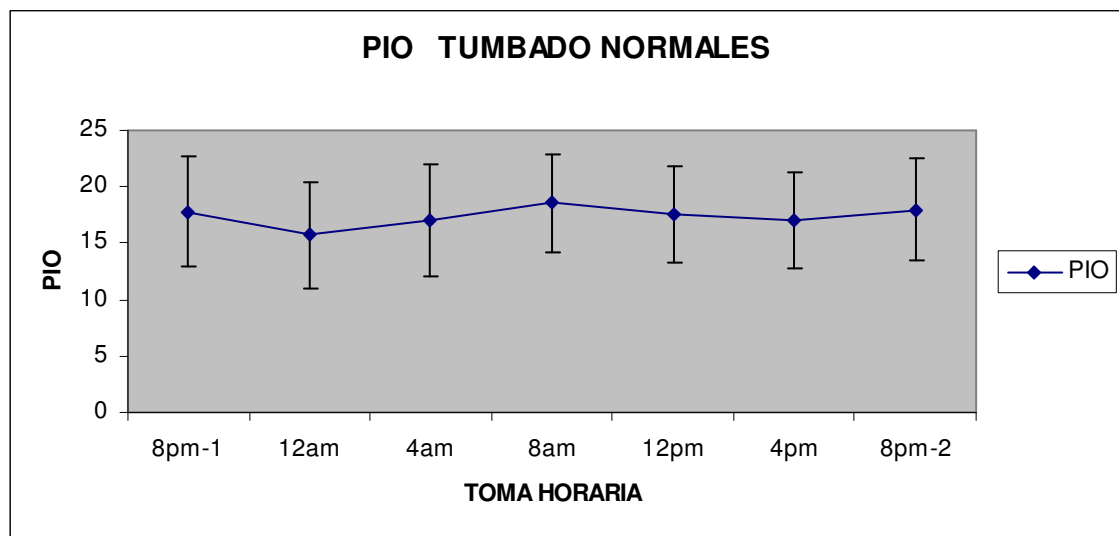


Figura 16: Curva de 24horas de la PIO en ojos normales en posición tumbada.

Tras analizar las cuatro curvas que se han obtenido del estudio en ambas posiciones de los ojos normales y los HTO se observó que:

La PIO media en cada toma fue mayor en ojos HTO que en normales y en decúbito que en posición sentada.

Tres curvas tienen un comportamiento muy similar: las de posición tumbada, tanto en ojos HTO como en normales, y la de los ojos HTO en posición sentada.

De esta forma las curvas de los ojos HTO en las dos posiciones van casi paralelas con un cenit y un nadir que en ambos casos ocurre en la misma toma horaria. En los ojos normales la curva no tiene un comportamiento tan similar en ambas posiciones ya que aunque los nadir ocurren en la misma toma horarias (las 12am), los cenit tienen lugar en horas diferentes (en posición sentada a las 8 pm y en decúbito a las 8 am).

A lo largo de la mañana la PIO tiende a descender en posición tumbada en ambos grupos de ojos y en posición sentada sólo en el grupo de ojos HTO. En el grupo de ojos normales en posición sentada tiende a un ligero ascenso.

Por la tarde, excepto en la curva de ojos normales en posición sentada que tiende a ascender muy lentamente hasta las 8 pm, las otras tres curvas muestran un descenso de la PIO en la primera parte de la tarde (hasta las 4 pm), después tienden a ascender nuevamente hasta las 8 pm y por último experimentan un descenso hasta alcanzar el nadir a las 12am.

Por la noche las curvas en las dos posiciones, tanto de los ojos HTO como de los normales experimentan un ascenso paulatino hasta las 8am.

Las fluctuaciones de la PIO a lo largo de las 24h son mayores en HTO que en normales. En el caso de los ojos HTO son mayores en posición sentada y en los ojos normales son mayores en decúbito.

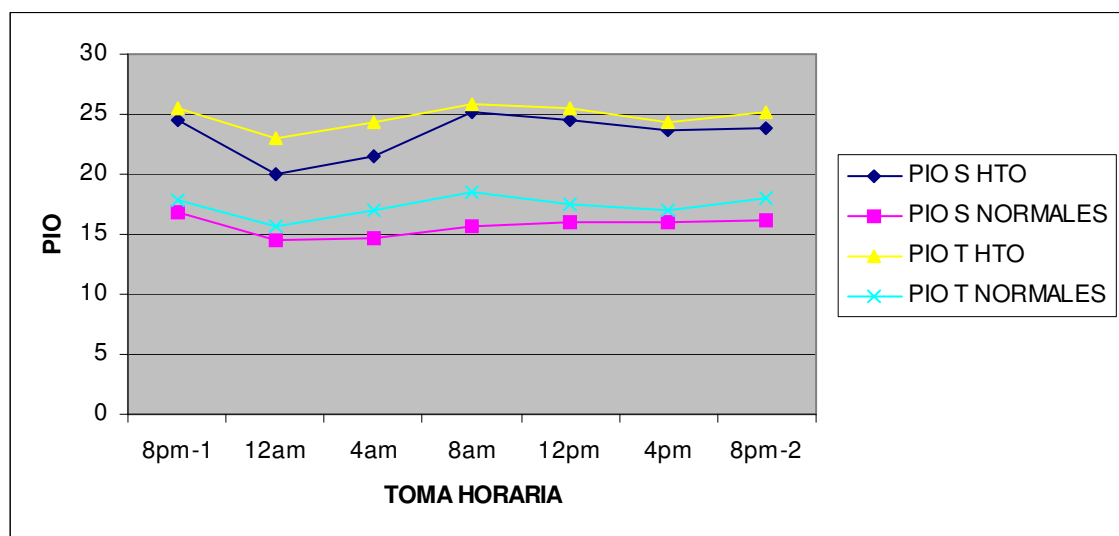


Figura 17: Curva de PIO de 24 horas de HTO y normales en posiciones sentado y tumbado.

8. DIFERENCIAS EN LA PIO ENTRE LAS POSICIONES DE SENTADO Y TUMBADO

Se buscó la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la PIO entre las dos posiciones estudiadas, tanto en los ojos normales como en los HTO.

La PIO media sentado en pacientes HTO fue de $23,3 \pm 3,4$ mmHg y en sujetos normales de $15,7 \pm 3,6$ mmHg. En posición tumbada la PIO media en HTO fue de $24,6 \pm 3,6$ mmHg y en normales $17,3 \pm 4,1$ mmHg. La media de las diferencias entre ambas posiciones en HTO fue de $-1,29 \pm 1,8$ mmHg y en normales de $-1,66 \pm 1,8$. El intervalo de confianza del 95% para la diferencia en HTO fue (-1,90, -0,69) y en normales (- 2,21 , -1,11).

Se encontraron diferencias significativas en la PIO entre las dos posiciones tanto en el grupo de ojos HTO como en el grupo de ojos normales con una $p < 0.001$ en ambos casos.

Se observó que la presión intraocular media global en posición tumbada era mayor que en posición sentada en ambos grupos de ojos, tanto en los HTO y en los normales.

La diferencia en la PIO hallada entre ambas posturas fue mayor en ojos normales que en HTO. Es decir que el ascenso de la PIO al pasar de sentado a tumbado es mayor en los ojos normales.

	Media \pm DE Sentado	Media \pm DE Tumbado	Media de las diferencias \pm DE	Intervalo de Confianza 95% para la diferencia		p
				Inferior	Superior	
HTO	$23,3 \pm 3,4$	$24,6 \pm 3,6$	$-1,29 \pm 1,8$	-1,90	-0,69	<0.001
NORMALES	$15,7 \pm 3,6$	$17,3 \pm 4,1$	$-1,66 \pm 1,8$	-2,21	-1,11	<0.001

Tabla 16: Medias de PIO en posición sentada y tumbada en sujetos normales e HTO, media de las diferencias, intervalo de confianza del 95% para la diferencia y grado de significación.

9. DIFERENCIAS EN LA PIO ENTRE SENTADO Y TUMBADO EN CADA UNA DE LAS TOMAS HORARIAS.

Se calculó la media de las diferencias entre la PIO sentado y tumbado para cada toma horaria tanto en el grupo de ojos normales como en el grupo de ojos HTO. Los resultados se muestran en las tablas 17 y 18.

EN NORMALES

	8pm1	12am	4am	8am	12pm	4pm	8pm2
Media Sentado	16,8±4,5	14,5±3,9	14,6±4,3	15,7±3,5	16±3,8	16,0±3,9	16,0±4,1
Media Tumbado	17,7±4,9	15,7±4,7	16,9±5,0	18,5±4,4	17,5±4,3	16,9±4,2	17,9±4,5
Diferencia de las medias±DS	-0,8±2,2	-1,2±2,7	-2,3±3,1	-2,8±3,1	-1,6±2,3	-0,9±1,8	-1,8±2,3
Inter. de confianza del 95% para la diferencia	Inferior -1,5	Inferior -2,0	Inferior -3,3	Inferior -3,8	Inferior -2,3	Inferior -1,5	Inferior -2,5
	Superior -0,2	Superior -0,3	Superior -1,4	Superior -1,9	Superior -0,9	Superior -0,4	Superior -1,2
p	0,01	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001

Tabla 17: PIO media y desviación estándar en ojos normales en cada una de las tomas horarias en posición sentado y tumbado. Diferencia de las medias en cada una de las tomas. Intervalo de confianza del 95% para la diferencia y p.

En ojos normales la PIO varía menos entre las posiciones de sentado y tumbado en la toma de las 8pm1 y varía más en la toma de las 8am.

Las diferencias de PIO entre ambas posiciones fueron estadísticamente significativas en todas las tomas horarias en los ojos normales.

EN HTO

	8pm1	12am	4am	8am	12pm	4pm	8pm2
Media Sentado	24,4±4,9	20,0±4,0	21,5±3,1	25,0±3,0	24,4±4,8	23,6±4,8	23,9±5,0
Media Tumbado	25,4±4,9	22,7±3,9	24,1±4,2	25,7±3,8	25,5±5,0	24,0±4,7	24,8±5,8
Diferencia de las medias±DS	-1±1,8	-2,7±3,1	-2,6±3,6	-0,7±3,9	-1,0±2,9	-0,4±3,4	-0,9±3,7
Inter. De confianza del 95% para la diferencia	Inferior -1,2	Inferior -3,7	Inferior -3,7	Inferior -1,9	Inferior -1,9	Inferior -1,5	Inferior -2,1
	Superior 0,05	Superior -1,7	Superior -1,4	Superior 0,6	Superior -0,3	Superior 0,7	Superior 0,3
p	0,07	<0,001	<0,001	0,27	0,43	0,49	0,13

Tabla 18: PIO media y desviación estándar en HTO en cada una de las tomas horarias en posición sentado y tumbado. Diferencia de las medias en cada una de las tomas. Intervalo de confianza del 95% para la diferencia y p.

En el grupo de ojos HTO la PIO varía menos entre las posiciones de sentado y tumbado en la toma de las 4pm y varía más en la toma de las 12 am.

La diferencia de PIO entre ambas posiciones en ojos HTO fue estadísticamente significativa en la toma de las 12am y 4am. Mientras que en el resto de las tomas no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Se observó que la diferencia de la PIO entre las dos posiciones en una misma toma no tiene el mismo comportamiento en los dos grupos de ojos. De igual modo, no existe un comportamiento igual en lo que respecta a la significación estadística de la diferencia de

PIO entre ambas posiciones en cada uno de los grupos. Así en normales la diferencia fue estadísticamente significativa para todas las tomas horarias, mientras que en HTO en la mayoría de las tomas no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambas posiciones, existiendo solamente diferencia significativa en las tomas de las 12am y 4 am.

10. DIFERENCIAS EN LOS VALORES DE PIO ENTRE NORMALES E HTO

Se estudió la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los valores de PIO entre el grupo de ojos normales y el grupo de HTO y se encontró que la PIO media era mayor en todas la determinaciones horarias en el grupo de ojos HTO respecto al grupo de ojos en normales.

Considerando todas las tomas horarias de PIO, tanto las de posición sentada como las de tumbada, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre normales e HTO con una $p < 0.001$.

	HTO	NORMALES	Diferencia de las medias \pm DS	Intervalo de confianza del 95%		p
				Inferior	Superior	
PIO	23,9 \pm 3,4	16,5 \pm 3,7	7,4 \pm 0,8	5,8	9,0	<0.001

Tabla 19: PIO media global en HTO y normales, diferencia de las medias, intervalo de confianza del 95% para la diferencia y p.

SENTADOS.

Considerando sólo las tomas de PIO con los individuos en posición sentada, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre normales y HTO, tanto en la PIO media de todas las determinaciones horarias (con una $p < 0.001$) como en la PIO media de cada una de las tomas (todas con unas $p < 0.001$).

Se analizó en que toma horaria la PIO era más similar entre los ojos normales y los HTO encontrándose que era en la toma de las 12 am así como la toma en la que difería más entre ambos grupos, siendo ésta la de las 8 am.

	Media	8pm1	12am	4am	8am	12pm	4pm	8pm2
HTO	23,3±3,4	24,4±4,9	20,0±4	21,5±3,1	25,0±3	24,4±4,8	23,6±4,8	23,9±5
Normales	15,7±3,6	16,8±4,5	14,5±3,9	14,6±4,3	15,7±3,5	16±3,8	16,0±3,9	16,0±4,1
Diferencia de las medias±DS	7,6±0,8	7,5±1,0	5,4±0,9	6,9±0,8	9,3±0,7	8,4±0,9	7,6±0,9	7,8±1,0
Intervalo de confianza del 95% para las diferencias	Inferior 6,0	Inferior 5,4	Inferior 3,6	Inferior 5,2	Inferior 7,9	Inferior 6,5	Inferior 5,7	Inferior 5,7
	Superior 9,2	Superior 9,6	Superior 7,1	Superior 8,6	Superior 10,8	Superior 10,3	Superior 9,6	Superior 9,8
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 20: PIO media y en cada toma horaria en HTO y normales sentados, diferencia de las medias, intervalo de confianza al 95% para la diferencia y p.

TUMBADOS

Analizando sólo las tomas de PIO medidas en posición tumbada, también existieron diferencias estadísticamente significativas entre los ojos normales y HTO, tanto en la

PIO media (con una $p < 0.001$) como en la PIO en cada una de las determinaciones horarias (todas con una $p < 0.001$).

La toma en la que se encontraron más diferencias en los valores de PIO entre los dos grupos de pacientes en posición tumbada fue la de las 12 am y la toma en la que los valores de tensión eran más similares fue la de las 8pm del segundo día.

	Media	8pm1	12am	4am	8am	12pm	4pm	8pm2
HTO	24,6±3,6	25,4±4,9	22,7±3,9	24,2±4,2	25,7±3,8	25,5±5	24±4,7	24,8±5,8
Normales	17,3±4,1	17,7±4,9	15,7±4,7	16,9±5	18,5±4,4	17,5±4,3	16,9±4,2	17,9±4,5
Diferencia de las medias±DS	7,2±0,9	7,6±1,1	6,9±0,9	7,2±1,0	7,2±0,9	7,9±1,0	7,0±0,9	6,8±1,1
Intervalo de confianza del 95% para las diferencias	Inferior 5,5	Inferior 5,4	Inferior 5,0	Inferior 5,1	Inferior 5,3	Inferior 5,8	Inferior 5,1	Inferior 4,6
	Superior 8,9	Superior 9,8	Superior 8,9	Superior 9,2	Superior 9,1	Superior 9,9	Superior 9,0	Superior 9,1
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 21: PIO media y en cada toma horaria en HTO y normales tumbados, diferencia de las medias y significación estadística.

Se observó que en ambas posiciones la diferencia de PIO entre HTO y normales es máxima por la mañana y mínima en la posición tumbada por la tarde mientras que en posición sentada a primera hora de la noche.

Encontramos más variabilidad en la diferencia de PIO entre ojos normales e HTO de unas tomas horarias a otras en posición sentado que tumbado, de modo que tumbado las diferencias de unas tomas a otras son muy similares.

11. DIFERENCIAS EN LA PIO ENTRE AMBOS OJOS DE UN MISMO INDIVIDUO

Se estudió la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos ojos en los pacientes con ambos ojos normales y en los que tenían ambos ojos HTO. Dado que sólo se analizaron los pacientes de los que se tenía registrada la PIO de los dos ojos, se reclutaron un total de 17 pacientes que tenían HTO en ambos ojos y 16 sujetos con ambos ojos normales.

En el grupo de pacientes con ambos ojos HTO, en posición sentada se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la PIO entre ambos ojos ($p= 0,045$), mientras que en posición tumbada no se encontraron diferencias ($p= 0,497$).

En el grupo de pacientes con ambos ojos normales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la PIO entre ambos ojos ni en posición sentada ($p=0,103$) ni tumbado ($p= 0,424$).

	AMBOS OJOS HTO			AMBOS OJOS NORMALES		
	OD	OI	P	OD	OI	P
SENTADO	23±3,1	24,2±3,9	0,045	16,0±2,8	16,5±3	0,103
TUMBADO	24,8±3,6	25,1±3,9	0,497	17,8±3,5	17,9±3,7	0,424

Tabla 22: PIO media sentado y tumbado en AO en pacientes HTO y normales. Significación estadística.

En todos los casos se observó que la PIO media del OD fue menor que la PIO media del OI.

12. VARIACIÓN DE LA PIO EN FUNCION DEL SEXO.

Se estudió el comportamiento de la PIO en función del sexo en ojos HTO y en normales, tanto en posición sentada como tumbada. Las curvas de PIO de 24 horas se representan en las figuras 18, 19, 20 y 21.

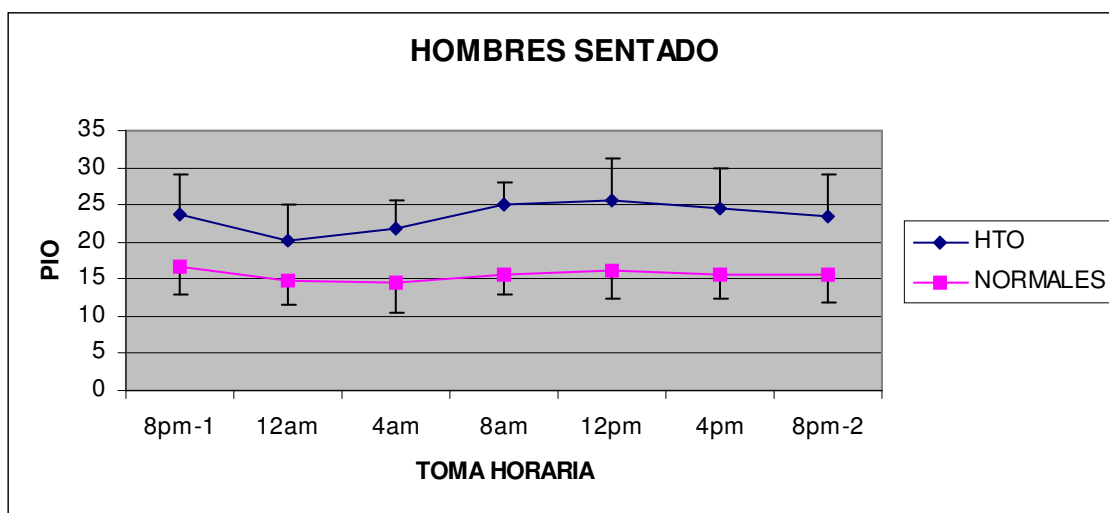


Figura 18: Curva de PIO de 24 horas en hombres en posición sentada, tanto en ojos HTO como en normales.

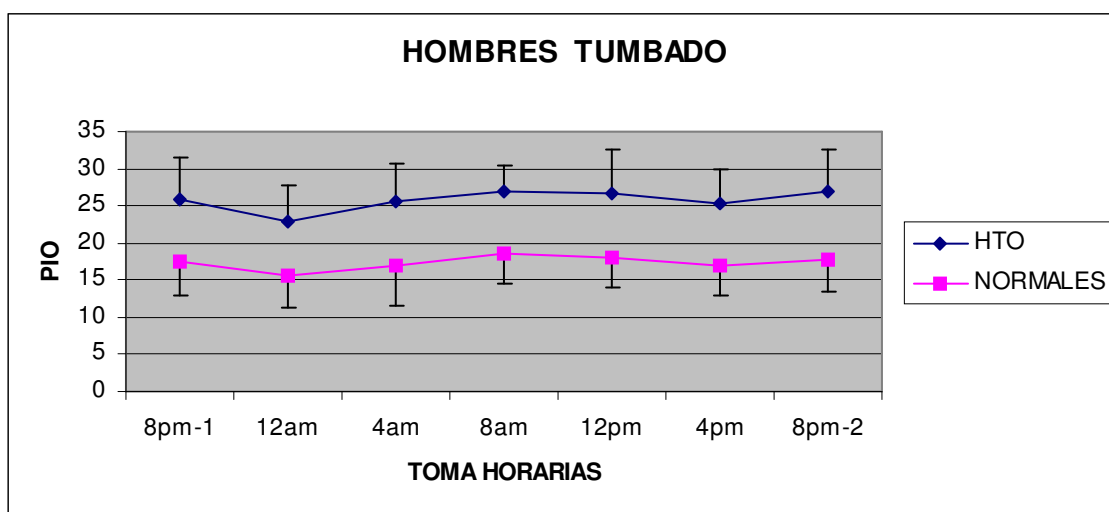


Figura 19: Curva de PIO de 24 horas de ojos normales e HTO en hombres en posición tumbada.

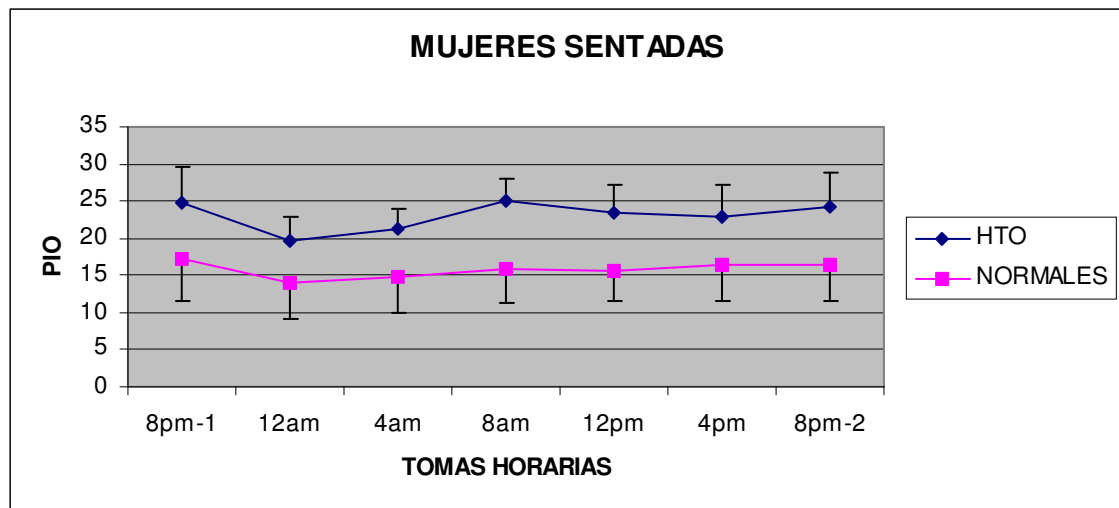


Figura 20: Curva de PIO de 24 horas de ojos normales e HTO en mujeres en posición sentada.

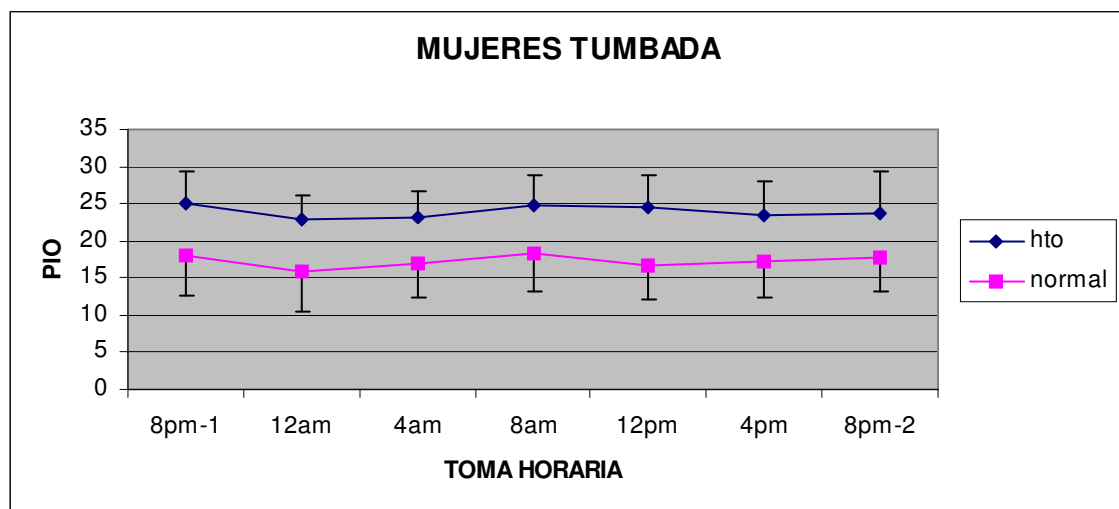


Figura 21: Curva de PIO de 24 horas de mujeres en posición tumbada en ojos normales e HTO.

Se buscó la existencia de diferencias estadísticamente significativas de la PIO en función del sexo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo ni en posición sentada ($p = 0,914$) ni en posición tumbada ($p = 0,60$).

13. VARIACIÓN DE LA PIO EN FUNCION DE EDAD.

Se buscó la existencia de diferencias estadísticamente significativas de la PIO en función de la edad para ojos normales e HTO tanto en posición sentada como tumbada. En ambas posiciones se encontraron diferencias significativas en los valores de PIO en función de la edad tanto en ojos normales como en HTO, con una $p < 0,001$ en ambas posiciones.

Se analizó la correlación existente entre la PIO y la edad en todos los pacientes en posición sentada, tumbada y de forma global considerando ambas posiciones. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 23.

PIO Sentado	$r = 0,295$	$p = 0,047$
PIO Tumbado	$r = 0,343$	$p = 0,0200$
PIO Global	$r = 0,323$	$p = 0,029$

Tabla 23: Correlación de la PIO con la edad en todos los pacientes y p.

Se observó que en la posición tumbada la correlación de la PIO con la edad era mayor.

También se analizó esta relación entre la PIO y la edad de forma independiente en los pacientes HTO y los normales. Los resultados se muestran en las tablas 24 y 25.

En HTO

PIO Sentado	$r = 0,024$	$p = 0,9555$
PIO Tumbado	$r = 0,167$	$p = 0,693$
PIO Global	$r = 0,094$	$P = 0,824$

Tabla 24: Correlación de la PIO con la edad en HTO y p

En normales

PIO Sentado	$r = 0,287$	$p = 0,081$
PIO Tumbado	$r = 0,312$	$p = 0,057$
PIO Global	$r = 0,302$	$p = 0,065$

Tabla 25: Correlación de la PIO con la edad en normales y p.

Se observó que esta correlación de la PIO con la edad fue mejor en los pacientes normales que en los HTO tanto en posición sentada, como tumbada como analizada de forma global.

Encontramos que considerando ambos grupos de pacientes por separado, no existía correlación de la PIO con la edad ni en el grupo de pacientes HTO ni en el grupo de normales posiblemente debido al tamaño muestral reducido cuando se analizan por separado.

14. CURVA DE PIO “FISIOLÓGICA”

Se construyó una curva de PIO de 24 horas a la que se ha denominado “curva fisiológica” en la que en cada toma horaria se consideró la posición que fisiológicamente tiene el individuo a esa hora. Las variables que se han tomado por lo

tanto son: 8am, 12 pm, 4 pm y 8pm en posición sentada y 12am y 4 am en posición tumbada. Se han construido tablas y gráficas que lo representan tanto en ojos normales como en HTO.

HTO

En ojos HTO los valores de la PIO se reflejan en la Tabla 26. El pico de presión tuvo lugar a las 8am en posición sentada con un valor de 25 ± 3 mmHg y el momento de mínima presión a las 12 am en posición tumbada con un valor de $22,8 \pm 3,9$ mmHg.

El rango de fluctuación de la PIO fue de: 2,3 mmHg.

HORA DE TOMA	MEDIA	DESV. ESTANDAR
8pmS	24,4	4,9
12amT	22,8	3,9
4amT	24,3	4,3
8amS	25,0	3,0
12pm S	24,4	4,8
4pmS	23,6	4,8

Tabla 26: Media y DS de la PIO en la “curva fisiológica” en HTO.

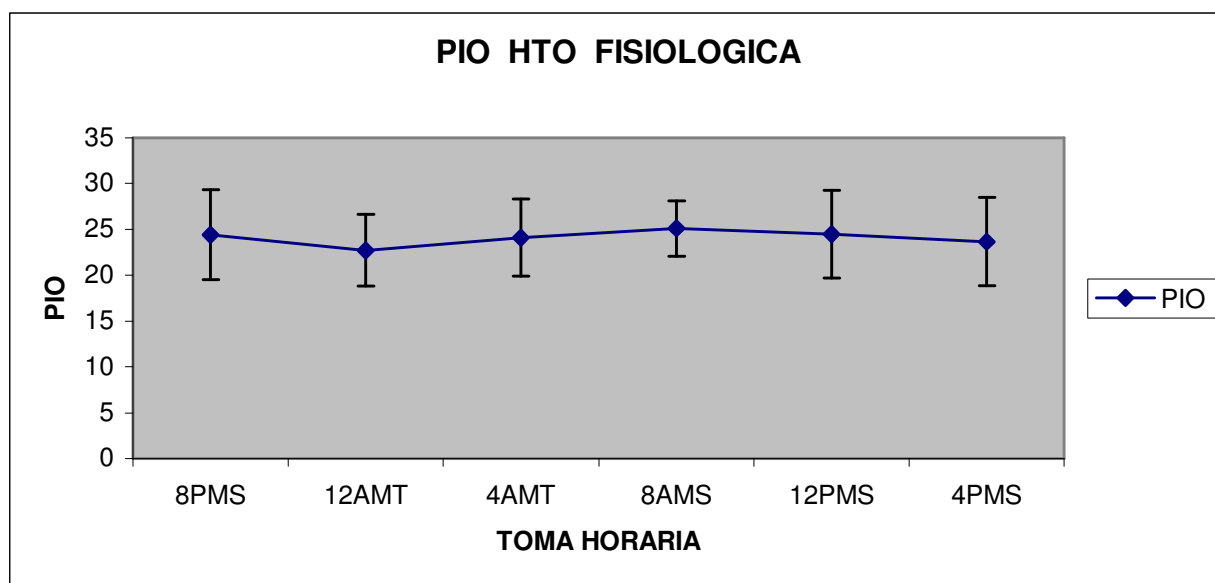


Figura 22: Curva de PIO “fisiológica” de 24h en ojos HTO.

NORMALES

En ojos normales los valores de PIO se representan en la tabla 27. El pico de presión ocurrió a las 4 am en posición tumbada con un valor de $16,9 \pm 5$ mmHg y la presión mínima ocurrió a las 8am en posición sentada con un valor de $15,71 \pm 3,5$ mmHg. El rango de fluctuación de la PIO fue de: 1,19 mmHg.

HORA PIO	MEDIA	DESV. ESTANDAR
8pmS	16,8	4,5
12amT	15,74	4,7
4amT	16,9	5,0
8amS	15,71	3,5
12pmS	16,0	3,8
4pmS	16,0	3,9

Tabla 27: Media y DS de la PIO en la “curva fisiológica” en normales.

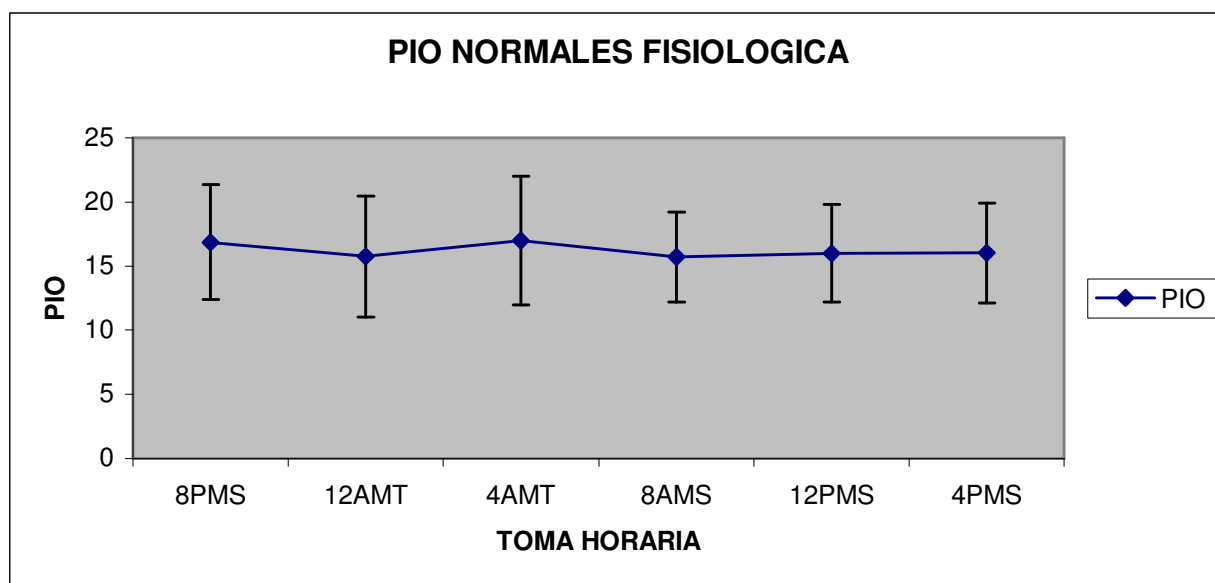


Figura 23: Curva de PIO “fisiológica” de 24 horas en ojos normales.

Se estudió la existencia de diferencias significativas entre las curvas fisiológicas de los sujetos normales y de los HTO, para ello se calculó la diferencia de las medias en la PIO en cada toma horaria y el grado de significación.

	8pm1	12am	4am	8am	12pm	4pm
PIO Fisiol normales	16,8±4,5	15,74±4,7	16,9±5,0	15,7±3,5	16±3,8	16,02±3,9
PIO Fisiol HTO	24,4±4,9	22,8±3,9	24,1±4,3	25±3,0	24,4±4,8	23,6±4,8
Diferencia de las medias±DS	7,6±1,0	7,0±0,9	7,2±1,0	9,3±0,7	8,4±0,9	7,6±0,9
Intervalo de confianza del 95% para las diferencias	Inferior 5,5	Inferior 5,0	Inferior 5,1	Inferior 7,9	Inferior 6,6	Inferior 5,7
	Superior 9,7	Superior 8,9	Superior 9,2	Superior 10,9	Superior 10,4	Superior 9,5
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 28: PIO fisiológica media en HTO y normales, diferencia de las medias, intervalo de confianza del 95% para las diferencias y p.

Se observó que la PIO media en cada toma horaria fue mayor en HTO que en normales. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la PIO de la curva fisiológica en todas las tomas horarias entre ambos grupos de pacientes.

Encontramos que el momento de máxima PIO no ocurrió en HTO y en sujetos normales en la misma toma horaria, ya que en los primeros fue a las 8 am y en los segundos a las 4 am. Lo mismo ocurrió con el nadir, que en HTO ocurrió a las 12am y en normales a las 8am. La diferencia en la PIO entre ambos grupos de pacientes fue menor por la noche (a las 12am y 4 am) y máxima por la mañana (8 am y 12 pm).

El comportamiento de la PIO en la curva “fisiológica” por lo tanto no fue igual en ojos HTO y en normales: En la segunda parte de la noche (desde las 4am a las 8am) la PIO ascendió en ojos HTO y descendió en ojos normales. A lo largo de la mañana y primera hora de la tarde (hasta las 4pm) la PIO ascendió en ojos normales y descendió en ojos HTO. Durante el resto del día el comportamiento de la PIO si fue similar en ambos grupos de ojos ya que entre las 8pm y las 12am la PIO descendió y entre las 12 am y las 4 am la PIO volvió a ascender.

Se observó que el descenso de la PIO que ocurrió entre la toma de las 8pm y la de 12am fue menos marcado en la “curva fisiológica” que en las curvas en posición sentada y tumbada para ambos grupos de ojos.

15. ANÁLISIS DE LA FLUCTUACIÓN

Se estudió la fluctuación que experimentaba la curva tensional a lo largo de las 24 horas en los ojos normales y en los HTO, tanto en posición sentada como en posición tumbada como en la “curva fisiológica”. Los valores se representan en la tabla 29.

	Sentado	Tumbado	Fisiológica
NORMALES	5,36±2,3	6,07±2,9	5,56±2,6
HTO	8,41±3,4	7,82±3,8	6,94±3,7
p	<0,001	0,022	0,058

Tabla 29: Fluctuaciones medias, desviaciones estándar y significación estadística.

Encontramos fluctuaciones mayores en los ojos HTO que en los normales en las tres curvas. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la curva en posición sentada y en la de posición tumbado. En cambio no existieron diferencias estadísticamente significativas en la “curva fisiológica”. En ojos normales la mayor fluctuación se encontró en la posición tumbada, después en la curva fisiológica y donde menor fluctuación hubo fue en la curva en posición sentada. En ojos HTO la menor fluctuación se encontró en la “curva fisiológica”, después en la de posición tumbada y los mayores valores fueron en la curva en posición sentada.

16. CORRELACIÓN ENTRE LA PIO MÁXIMA A LO LARGO DE 24 HORAS Y LAS PIO OBTENIDAS EN HORAS DE CONSULTA.

Se ha analizado la correlación entre las cuatro tomas realizadas en el horario de oficina (8am y 12pm tanto en posición sentada como tumbada) con la PIO máxima alcanzada a lo largo del día en la curva fisiológica (tomas: 8am S, 12pm S, 4pm S, 8pm S, 12 am T, 4am T), con el fin de buscar que valor de PIO de los que habitualmente podemos tomar al paciente en las horas de oficina es capaz de predecir mejor el valor

máximo que alcanza la PIO a lo largo del día en el individuo. Se han realizado los cálculos tanto para los ojos HTO como para los normales.

En HTO

	8am S	12 pm S	8am T	12 pm T
Correlación PIO máxima	0,440	0,842	0,681	0,706
p	0,005	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabla 30: Correlación de la PIO máxima con las PIO realizadas en horario de oficina en HTO.

De las cuatro tomas realizadas en horario de oficina en HTO la que mejor se correlaciona con la PIO máxima alcanzada en 24 horas en situación fisiológica es la de las 12 pm S.

En normales

	8am S	12pm S	8am T	12 pm T
Correlación PIO máxima	0,683	0,716	0,928	0,865
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 31: Correlación de la PIO máxima con las PIO realizadas en horario de oficina en normales.

De las cuatro tomas realizadas en horario de oficina en los ojos normales la que mejor se correlaciona con la PIO máxima en situación fisiológica es la de las 8 am T.

17. PORCENTAJE DE CASOS EN LOS QUE EL PICO DE PIO OCURRIÓ FUERA DEL HORARIO DE CONSULTA.

Se calculó el porcentaje de casos en los que el pico de PIO durante las 24 horas ocurrió sólo fuera del horario de consulta, tanto en posición sentada como tumbada y por lo tanto se escaparían de ser detectados en los controles que se pueden hacer a los pacientes habitualmente. Se consideró como horario de consulta las tomas realizadas a las 8 am y a las 12 pm, por lo que se buscó el porcentaje de casos en los que el pico de presión ocurría sólo entre las tomas de las 4pm y la de las 4 am.

SENTADO

En las determinaciones realizadas en la posición sentada no se diagnosticaron los picos de PIO por ocurrir sólo fuera del horario de consulta en el 53.01% de los casos. Considerando de forma separada los ojos HTO y los normales, quedaron sin detectar el 61.36% de los picos entre los ojos normales y el 43.59% entre los ojos HTO. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje entre ambos grupos ($p= 0.10$).

TUMBADO

En las determinaciones realizadas en posición tumbada no se diagnosticaron los picos de PIO en el 46.99% de los casos. Entre los ojos normales este porcentaje asciende al 54.55% y entre los HTO es del 38.46%, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje entre ambos grupos ($p= 0.14$).

	SENTADO	TUMBADO
GLOBAL	53.01	46.99
HTO	43.59	38.46
NORMALES	61.36	54.55
P	0.10	0.14

Tabla 32: Porcentajes de picos de PIO que ocurren fuera de los horarios de consulta en ambas posiciones.

La probabilidad de encontrar el pico de PIO fuera de los horarios de consulta fue mayor en posición sentada que en decúbito en el total de los pacientes, ya que más del 50% de los picos de PIO en posición sentada ocurrieron fuera del horario de consulta, mientras que más de la mitad de los picos de PIO en posición tumbada fueron detectados dentro de los horarios de consulta habitual.

Considerando por separado los ojos normales y los HTO también la probabilidad de encontrar el pico de PIO fuera de los horarios de consulta fue mayor en las determinaciones realizadas en posición sentada que en posición tumbada.

En ambas posiciones, el porcentaje de picos que ocurrió fuera de la consulta fue mayor en los ojos normales que en los HTO.

18. PORCENTAJE DE CASOS EN LOS QUE EL VALLE OCURRE FUERA DEL HORARIO DE CONSULTA.

También se calculó el porcentaje de casos en los que el nadir durante las 24 horas ocurrió sólo fuera del horario de consulta, tanto en posición sentada como tumbada y por lo tanto no podrían ser detectados en los controles que habitualmente se suelen

hacer a los pacientes. Se consideró como horario de consulta el mismo anteriormente expuesto, es decir las tomas realizadas a las 8 am y a las 12 pm.

SENTADO

De las tomas de PIO realizadas en posición sentada en el 81.93% de los casos el valle de PIO ocurrió fuera del horario de consulta. En el grupo de ojos normales este porcentaje fue del 75% y entre los ojos HTO del 89.74%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este porcentaje entre ambos grupos ($p=0.08$).

TUMBADO

De las tomas realizadas en posición tumbada en el 84.34% de los casos el valle de PIO ocurrió fuera de los horarios de consulta. En el grupo de ojos normales este porcentaje fue del 81.82% y en el grupo de HTO del 87.18%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este porcentaje entre ambos grupos ($p=0.5$).

	SENTADO	TUMBADO
GLOBAL	81.93	84.34
HTO	89.74	87.18
NORMALES	75	81.82
P	0.08	0.5

Tabla 33: Porcentaje de valles que ocurren fuera del horario de consulta en ambas posiciones.

La mayoría de los valles de PIO, tanto en las determinaciones realizadas en posición sentada, como en las realizadas en posición tumbada, ocurren fuera de los horarios de consulta habituales por lo que no serían detectados en las mediciones de PIO que se suelen realizar a los pacientes.

Esta probabilidad de encontrar el valle de PIO fuera de los horarios de consulta es algo mayor en posición sentado entre los ojos HTO, mientras que entre los ojos normales es mayor en las determinaciones realizadas con el sujeto tumbado.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

DISPARIDAD DE RESULTADOS ENTRE ESTUDIOS

La PIO continúa siendo a día de hoy el único de los factores de riesgo del glaucoma que es modificable y sobre el que podemos influir para prevenir la progresión de esta enfermedad. Pero ésta no tiene un valor constante sino que varía según el momento del día ya que se ve influenciada por muchos factores. Con el objetivo de conocer mejor estas fluctuaciones de la PIO a corto plazo, existe múltiples estudios publicados sobre el ritmo circadiano de la misma a lo largo del día. La mayoría de ellos están realizados en pacientes con glaucoma y en menor medida en sujetos normales.

Aunque tradicionalmente se ha visto que la PIO es mayor por la mañana, hay estudios en los que se han descrito picos por la tarde, o por la noche o incluso algunos en los que se ha encontrado que la PIO podría no tener un patrón reproducible.¹²⁰ Existe por lo tanto gran controversia en cuanto a cual es el ritmo circadiano real en sujetos normales y son muy pocos los estudios en los que se analizan ojos HTO.

No está establecido cual es el procedimiento “Gold estándar” para la evaluación de estas fluctuaciones a corto plazo. Los estudios existentes hasta el momento varían en su ejecución en múltiples aspectos. Por eso no es de extrañar que todos estos estudios hayan encontrado resultados diferentes e incluso muchas veces contradictorios. Las discrepancias en el diseño de los estudios publicados hasta la fecha las encontramos a varios niveles:

1. Lugar en el que se realizan las determinaciones de la PIO: Algunos estudios hospitalizan a los pacientes y los ingresan en unidades del sueño, otros realizan las medidas en consulta, otros las toman en la casa del paciente y otros son una combinación de los anteriores.

Para algunos la forma ideal para estudiar la fluctuación a corto plazo de la PIO es en una unidad del sueño con ingreso hospitalario del individuo durante periodos de 24h.^{48,59,76,81,83,85,118,121-124} Sin embargo en este ambiente no se consigue simular en un 100% la situación real que vive el sujeto diariamente. Durante el día el paciente realiza su trabajo y actividades habituales, cosa que no ocurre durante un ingreso hospitalario. Y durante la noche tampoco se reproduce el sueño habitual pues al paciente se le cambia su entorno con la consiguiente alteración del descanso.

Se ha visto que la PIO tiende a tener valores menores durante las hospitalizaciones. Hyams SW y col¹²⁵ observaron este hecho al comparar las mediciones realizadas a pacientes con HTO y GCS a las 8 am durante un ingreso respecto a las realizadas a esos mismos individuos cuando de forma ambulatoria acudían al hospital solamente para la toma de presión a esa misma hora. Los valores de los ingresados fueron significativamente menores. No se sabe con certeza el porqué de ello pero los autores proponen como causa que los ingresados tuvieran mayor número de horas de sueño y una menor actividad física que resulta en un menor stress.

En este estudio hemos intentado conseguir que las variaciones de la PIO sean lo más reales posibles en los sujetos normales eligiendo para ello individuos del entorno familiar de oftalmólogos que por lo tanto no precisaban ser ingresados para la recogida de los datos con lo que se altera muy poco el estilo de vida de los individuos. Para el grupo de HTO si tuvimos que recurrir al ingreso hospitalario a pesar de la desventaja que ello supone.

2. El tonómetro utilizado varía mucho de unas publicaciones a otras. Existe una gran controversia sobre cual es el mejor aparato para la medición de la PIO, fundamentalmente durante la noche.

Los estudios más antiguos utilizan el tonómetro de Schiøtz ⁶⁸ u otros menos convencionales como el tonómetro de Maklakow ¹²⁶ o el electrónico de MacKay-Marg.⁷⁰ Entre los estudios más recientes el tonómetro de Goldman es el utilizado en la mayoría de los casos, ^{19,73,128} pero existen publicaciones con el Perkins o con el Tonopen, que tienen la ventaja de poder hacer mediciones en decúbito, ⁴⁷ así como con otros como el neumotonómetro, ⁸¹ el tonómetro de no contacto de Keeler PULSAIR¹²⁹ y con autotonómetros. ⁹¹

Los autotonómetros se diseñaron con la finalidad de que, tras instruir a los pacientes, éstos se realizasen a si mismos las determinaciones de PIO. Tienen la ventaja de permitir que se interfiera mínimamente en los hábitos de vida de los sujetos resultando teóricamente las mediciones más reales. Zeimer desarrolló un autotonómetro con una reproducibilidad de 1.4 ± 0.3 mmHg y un coeficiente de correlación entre las mediciones realizadas por éste y las del tonómetro de Goldman de 0.89. Las diferencias entre las lecturas de estos dos aparatos varía ± 2.5 mmHg. ^{91,130} Sin embargo muchos de estos aparatos no han funcionado. Así Theofylaktopoulos I y col ¹³¹ publicaron un estudio con un autotonómetro Ocuton S en el que muchos pacientes no eran capaces de realizarse la medición debido a un incorrecto centramiento del aparato o a un cierre precoz de los párpados .

Este tipo de tonómetros tienen el problema añadido del posible abuso de los anestésicos locales o un no cumplimiento de la tomas de PIO por los sujetos. Además, a pesar de que el individuo es instruido previamente para su utilización, no dejan de ser tonometrías realizadas por personas no expertas por lo que las medias suelen ser menos fiables.

Hay artículos que realizan combinaciones de varios aparatos para el estudio de la PIO como el de Quaranta L que utiliza el Goldman para las mediciones en posición sentada y el Perkins para las mediciones en decúbito.⁷⁷

Aunque el procedimiento más exacto para la medición de la PIO sería la manometría, ésta sólo puede realizarse en los laboratorios, no estando disponible en la actualidad su uso en la práctica clínica. El método ideal para el conocimiento de la PIO en todo momento sería una monitorización continua de la misma. Los recientes avances en este sentido han diseñado tonómetros con este fin como el tonómetro Triggerfish que lleva un sensor integrado en una lente de contacto que es portada por el paciente, pero tiene el inconveniente de que no da la PIO en valores de milímetros de mercurio sino en unidades arbitrarias. Además sus determinaciones están influidas por factores externos como la presión que ejerce el párpado o la curvatura corneal.

El tonómetro de Goldman es hoy día el procedimiento más extendido para la medición de la PIO en la práctica clínica con el paciente en posición vertical, pero tiene la desventaja de no poder permitir la realización de mediciones en decúbito.

El tonómetro de Perkins es también un tonómetro de aplanación que aplica el mismo principio tonométrico de aplanación de Goldman, pero que es portátil, por lo que permite medir la PIO también en posición de decúbito. Su coeficiente de variación es del 7%.¹³² Algunos estudios han mostrado que existen muy pequeñas diferencias entre el tonómetro de Goldman y el de Perkins en las tomas de PIO tanto con el sujeto sentado como tumbado a lo largo del día.¹³³ Es por ello que los dos tonómetros están bien correlacionados habiéndose observado que las medidas con el Goldman son en torno a 1 mmHg mayores que con el Perkins.¹³⁴ Se han hecho estudios en bancos de ojos y se ha visto que el tonómetro de Perkins produce un incremento medio de la PIO

de 0,7mmHg.¹³⁵ Existen muy pocos estudios publicados sobre el ritmo circadiano de la PIO en los que se haya utilizado el tonómetro de Perkins.¹³⁶

3. La posición corporal del paciente en el momento de la medición. Algunos estudios las realizan con el sujeto sentado, otros en decúbito y otros hacen combinaciones de las dos posturas.

Aunque habitualmente se toma la PIO a los pacientes en posición sentada como forma de estimar su valor, no hay que olvidar que una parte del día el individuo lo pasa en decúbito, por lo que los valores obtenidos habitualmente en consulta no reproducen totalmente el comportamiento de la PIO en esos sujetos.

Se sabe que la PIO aumenta de forma rápida cuando se pasa de la posición sentada a decúbito. Ello es debido a que el cambio postural causa modificaciones hidrostáticas en el ojo, fundamentalmente un aumento de la presión venosa episcleral.¹³⁷ Es por eso que el conocimiento de la PIO en decúbito también es importante, de ahí que muchos de los estudios que se han realizado sobre el ritmo circadiano de la PIO estudian su valor no sólo en posición sentada sino también en decúbito.

4. El número de mediciones realizadas a lo largo del día. En este sentido encontramos gran variedad. Hay artículos que realizan tomas muy frecuentemente, incluso cada 20 minutos⁷⁰ o cada hora como el llevado a cabo por Noël C y col en africanos sanos y glaucomatosos,⁸¹ mientras que otros hacen sólo dos o tres determinaciones al día para estimar el comportamiento de la curva.^{126,138}

Existen discrepancias en cuanto a la frecuencia mas óptima para las determinaciones de la PIO sobre todo en el periodo nocturno, ya que si se hacen en periodos grandes dejamos una franja amplia en la cual desconocemos el comportamiento de la PIO y por el contrario, si las determinaciones se hacen con mucha frecuencia, puede que los

valores obtenidos estén sesgados por el hecho de alterar el ritmo del sueño normal y no representen el comportamiento habitual de la PIO durante el sueño.⁸⁷

Para algunos autores la mejor forma de estudiar la PIO es con mediciones cada 2 horas incluyendo el momento del despertar.¹²³ En nuestro estudio las medidas se han realizado cada 4 horas, esto es un estandar en la mayoría de estudios de curvas de 24 horas, ya que probablemente influya menos sobre el estado fisiológico basal durante la noche.

5. Las horas exactas en las que se realizan las mediciones están también sujetas a variaciones en los diferentes estudios existentes.

6. El control de los factores exógenos que pueden influir en los valores de PIO a corto plazo, como la ingesta de comida y líquidos o el ejercicio no es unánime en las distintas publicaciones. De igual modo encontramos diferencias en la exposición lumínica a la que son sometidos los pacientes durante las tomas,¹¹⁸ aunque hay autores que afirman que las condiciones de luminosidad nocturna no tienen efectos significativos en la elevación de la PIO nocturna.¹²²

7. Encontramos diferentes características de los grupos estudiados, no sólo en lo que respecta a la patología ocular, sino también en la edad de los sujetos y en la presencia de enfermedades concomitantes como la HTA o diabetes.¹¹⁸

8. El método estadístico utilizado a la hora del análisis de los datos es otro punto que está sometido a variaciones en las diversas publicaciones.

En cualquier estudio existen intervenciones de factores externos, por eso sólo cuando la monitorización de la PIO se realice de forma independiente con instrumentos que suministren información continua, por medio de dispositivos externos o métodos intraoculares, se podrá conocer con seguridad el ritmo circadiano sin interferencias por parte de los exploradores.

HALLAZGOS DE CURVAS EN OTROS ESTUDIOS

Uno de los primeros en analizar las variaciones de la PIO a lo largo del día fue Sidler-Huguenin en 1898 ¹³⁹ que tras estudiar a diez pacientes glaucomatosos con un tonómetro digital concluyó que existía un pico tensional por la noche antes de acostarse y otro a primera hora tras el despertar. Desde él multitud de estudios se han realizado con el fin de estudiar los cambios de la PIO a lo largo del día tanto en sujetos normales como en glaucomatosos y así muchas investigaciones han encontrado un ritmo circadiano que se repite con una frecuencia de 24 ± 4 horas.

Algunos autores como Wilensky J han estudiado las curvas de la PIO para poder clasificarlas según su comportamiento. Analizando pacientes normales, HTO y glaucomatosos durante días han obtenido diversos patrones que se repiten en la mayoría de los casos. Así han denominado curvas “morning type” a aquellas en las que el pico de presión ocurre entre las 4-10am, curvas “day type” cuando el pico ocurre entre las 10 am y las 4 pm con un mínimo al final de la tarde o en la noche, curvas “evening type” cuando el pico ocurre entre las 4-10pm, curvas “night type” cuando el pico ocurre entre 10 pm y 4am, y curvas “biphasic type” que muestran dos picos, uno por la mañana y otro por la tarde. ^{140, 84}

Hallazgos en pacientes con glaucoma

En pacientes con glaucoma se han descrito patrones de curva de PIO casi opuestos. Hay estudios que muestran una PIO menor por la noche que por el día ^{93,85} y otros que han encontrado una PIO mayor por la noche en este mismo tipo de pacientes. ^{88,91,141}

Noel C en el 2001 ⁸¹ realizó un estudio del ritmo circadiano de la PIO medida en supino en africanos sanos y en glaucomatosos, observando que en los primeros la acrofase ocurría por la noche y en los segundos el patrón era inverso con un cenit por la tarde y un nadir por la mañana temprano. Se ha postulado que la inversión de la curva de PIO que se observa en muchos casos en los pacientes con glaucoma respecto a los sujetos normales podría ir paralela a la secreción arrítmica de cortisol descrita por Schwartz y Seddon, que encontraron que los aumentos de PIO se asociaban a aumentos en los niveles de cortisol, pudiendo ocasionar anomalías del ritmo circadiano. ¹⁴²

Hay publicados estudios en pacientes con glaucoma que analizan la curva tensional a lo largo de 24 horas y que han encontrado el pico tensional por la mañana como el realizado por Henkind P en 1973 ⁷⁰ donde observó que la PIO tenía su cenit entre las 11:00-12:00h y su nadir a las 2:00-3:00h . O el de Kitazawa Y en 1975 ¹²⁸ en el que se observó que la PIO tomada en posición sentada era mayor por el día que por la noche. Otros como Liu en 2003 ⁸⁵ encontraron que la PIO en posición de decúbito tenía el pico a las 7:30 h . Sin embargo existen estudios que han encontrado el pico tensional por la noche como el de Hara T publicado en 2006 ¹²³ en el que la acrofase ocurría en sujetos con glaucoma tanto en posición sentada como tumbada a las 2:00h.

Existen otras publicaciones que estudian la PIO en glaucomas sólo durante el día. En muchas de ellas el cenit ocurre por la mañana respecto a la tarde. ^{140,143-145}

En 1998 Sacca SC ¹⁴⁶ estudió entre la 8am y las 8pm la PIO en glaucomas normotensionales y en GCAA viendo también que ésta era mayor por mañana y menor a primera hora de la tarde. Shihota R en 2005 ¹⁴⁷ observó que los GCAA y los GCAC no tenían un comportamiento de la curva similar ya que mientras que los primeros tenían un pico por la tarde, los segundos lo tenían por la mañana.

Hallazgos en sujetos sanos

Los estudios realizados en individuos sanos coinciden en la presencia de un ritmo circadiano de la PIO pero discrepan tanto en el momento en el que aparece el cenit, como en el patrón de la curva, como en el rango de fluctuación de la PIO. Además se sabe que la hora a la que se produce el pico de presión y el valor de éste puede variar de un día a otro.

En 1963 De Venecia y col ¹⁴⁸ estudiaron en sujetos sanos jóvenes las variaciones de la PIO durante 3 días. Consideraron que un aumento de la misma por encima de 12 mmHg a lo largo de 24 horas se podía considerar como patológico. Describieron cuatro tipos de curvas que seguían los sujetos a lo largo de las 24h: la más frecuente (64%) era aquella que tenía el pico por la noche, entre las 12am y las 5 am, que denominaron “Falling”, otras tenían el pico entre las 10am y las 2 pm (19%) que llamaron curvas “Rising”, otras (10%) tenían dos picos a lo largo del día y las llamaron “Double peak” y el último grupo lo denominaron “Irregular” y constituía el 7% de los casos.

Multitud de estudios han encontrado que la PIO es mayor por la mañana y más baja por la tarde-noche. ⁸⁴ Maslenikow, que fue el primero en estudiar las fluctuaciones de la PIO en sujetos sanos, en 1904 determinó la PIO a las 9:00h y a las 17:30h y vio que ésta era unos 2mmHg mayor por la mañana que por la tarde. ¹²⁶ Años más tarde Katavisto en 1964 ¹⁴⁹ publicó que la acrofase ocurría a las 8:00h y el valle entre las 0:00h y las 4:00h. Henkind P en 1973 ⁶⁸ encontró que, midiendo la PIO en posición sentada, la nocturna era menor que la diurna, de forma que el cenit ocurría a las 7:00h y nadir a 03:00h. David R en 1992 ⁷³ pudo determinar que en el 63% de los individuos que estudió, el pico ocurría entre las 8:00h y las 11:30h y el 44% de los valles ocurrían entre las 14:00h y las 17:30h.

Existen muy pocas publicaciones en las que se haya encontrado que la acrofase de la PIO ocurra por la tarde. ¹⁴⁷ Kitazawa y Hoiré T en 1975 ¹²⁸ estudiaron a 12 individuos normales a los que tras hospitalizárseles se les tomó la PIO cada hora con un tonómetro de Goldman. Estos autores encontraron el cenit a las 14:00h y el nadir a las 02:00h.

Por el contrario son varios los artículos existentes en los que encontramos la acrofase durante la noche. ^{47, 76,83-86,88} En muchos de ellos las determinaciones de PIO a lo largo de las 24 horas se realizaron con el paciente en decúbito. Así Orzalesi N en 1999¹¹⁸ encontró en sujetos jóvenes que el cenit ocurría entre las 3:00h y las 6:00h. Liu J en 1998 ⁷⁶ también en jóvenes encontró el cenit a las 5:30h, coincidiendo con el periodo tardío del sueño nocturno y el nadir a las 21:30h . Y un año más tarde, este mismo autor publicó otros dos artículos, el primero realizado en jóvenes hallando los valores máximos de la PIO entre las 1:00h y las 5:00h y el valor mínimo justo antes de acostarse a las 21:00h-22:00h ¹²² y el segundo estudio en individuos entre 50 y 70 años de edad encontrando el cenit por la noche a las 23:30h ⁴⁸. Posteriormente, en el 2002 Liu⁵⁹ encontró que existía un comportamiento distinto en la curva realizada en decúbito en los sujetos emétopes respecto a los miopes altos, ya que existía en miopes una acrofase menor que en emétopes y mientras que en los primeros ocurría a las 1:30h, en los segundos tenía lugar a las 5:30h.

Kida T en el 2006 ¹⁵⁰ publicó un estudio en el que la PIO medida en posición vertical era también mayor por la noche. Encontró que el grosor corneal central era mayor por la noche que durante el día y que el pico nocturno del grosor corneal ocurría unas horas antes que el pico nocturno de PIO. Sin embargo no encontró evidencia de que los cambios en la PIO a lo largo de las 24 h se debieran a cambios en las características biomecánicas de la córnea.

Existen también estudios que han evaluado el comportamiento de la PIO en sujetos sanos pero no durante 24 horas sino solamente durante las horas del día. En la mayoría de ellos se encontró la acrofase por la mañana. De este modo Drance caracterizó en 1960 ⁶⁸ la curva de la PIO en esta franja horaria, hallando que la presión era mayor por la mañana temprano, concretamente a las 8:00h y que el valle ocurría a las 22:00h. También es el caso de Wilensky que en 1991 estudió a 20 individuos con un autotonómetro diseñado por Zeimer, encontrando que el pico de presión se producía casi siempre entre las 8:00h y las 14:00h ⁹¹ y un año más tarde este mismo autor hizo otra publicación en la que de igual modo encontró la acrofase de la curva por la mañana ¹⁴⁰. Martin XD en 1992 ¹⁹ y Sacca SC en 1998 ¹⁴⁶ realizaron dos estudios que concluyeron asimismo que la PIO era mayor por la mañana que por la tarde. Y en 1997 Pointer JS ¹²⁹ determinó que el cenit ocurría por la mañana a las 11:00h y el nadir por tarde a las 15:00h .

Más recientemente, en 2005 ¹⁴⁷ encontramos una publicación realizada por Sihota R en la que la acofase, a diferencia de lo anteriormente expuesto, se describe por la tarde.

Nuestros resultados muestran que en sujetos normales el cenit ocurre por la mañana a las 8am y el nadir tiene lugar por la noche en la determinación de las 12am. La curva experimenta su descenso más brusco a lo largo de las 24 horas entre la toma de las 8pm del primer día y la toma de las 12am, donde alcanza su valor más bajo. A partir de esa hora comienza a ascender hasta alcanzar el valor más alto en la toma de las 8am y posteriormente va descendiendo lentamente a lo largo de la mañana y primera hora de la tarde hasta la toma de las 4pm, comenzando nuevamente a aumentar entre esta hora y las 8pm.

Hallazgos en pacientes HTO

Existe por el contrario un número mucho más reducido de estudios sobre el ritmo circadiano de la PIO en pacientes HTO. La capacidad de detectar PIO elevadas en diferentes momentos del día es de gran importancia en estos sujetos dado que el descenso de la misma es el único tratamiento efectivo hoy día para evitar la aparición de defectos campimétricos. Los picos de presión que no son detectados conducen a un manejo inadecuado y deficiente de estos individuos.

Wilensky J en 1992 ¹⁴⁰ observó que en sujetos HTO las curvas de PIO diurnas tenían con mucha mayor frecuencia un patrón “no rítmico” (22%) que en sujetos sanos (0%), siendo incluso mayor que en los sujetos con glaucoma (16%). Este hecho podría deberse a una alteración en los mecanismos homeostáticos normales existentes en ojos HTO y con GCAA. Además la mayoría de los HTO (72%) y GCAA (66%) tenían un patrón de curva diferente si se les repetía la curva meses después. Esto podría significar que los cambios en los valores de la PIO que se observan en consulta en estos pacientes podrían ser debidos a cambios en el tipo de curva en vez de a un cambio en la PIO media. ¹⁴⁰

Aunque existen algunos estudios que han encontrado mayores valores de PIO por la noche, la mayoría de estudios realizados a pacientes glaucomatosos y a HTO han encontrado que la PIO es mayor durante el día, posiblemente debido a que por la noche existe una menor producción de humor acuoso.

Wilensky en 1991 ⁹¹ estudio a 55 pacientes HTO entre las 6:00h y las 23:00h y encontró que 51% tenía el pico de PIO entre las 6:00h y las 8:00h y el 42 % lo tenía entre las 8:00h y las 14:00h. Ozalesi N en el 2000 ¹¹⁸ encontró en un estudio que el cenit ocurría a las 9:00h y el nadir a las 3:00h. Y diez años más tarde, Quaranta L ⁷⁷ publicó

que la acrofase en estos pacientes ocurría a las 10:00h , de forma que por el día la PIO era mayor que por la noche ($23.3 \pm 3.4 \text{ mmHg}$ vs $21.5 \pm 4 \text{ mmHg}$ con $p < 0.001$).

Nuestros resultados al respecto muestran que en los pacientes HTO el cenit ocurre a las 8am y el nadir a las 12am, coincidiendo con lo encontrado en el grupo de pacientes normales. Esto va en consonancia con la mayoría de los estudios publicados en los que el momento de mayor valor de la PIO en individuos HTO suelen ser por la mañana y el momento de PIO más baja suele ocurrir por la noche. En nuestra curva, el descenso más marcado de PIO ocurre entre las determinaciones de las 8pm y las 12 am, posteriormente tiene lugar un ascenso paulatino hasta la toma de las 8am, momento a partir del cual la PIO vuelve a bajar hasta la toma de las 4pm, ascendiendo nuevamente entre esta toma y la de las 8pm.

Comparando la curva obtenida en los sujetos normales con la obtenida en los HTO, nuestros resultados muestran que la PIO media, así como los mínimos y máximos fueron menores en los primeros que en los segundos.

No hemos encontrado un comportamiento de la curva de PIO diferente en ambos grupos de pacientes tal y como por ejemplo muestran otros estudios realizados entre la población africana que hallaron que las curvas estaban invertidas en pacientes normales y en glaucomatosos.⁸¹ Sino que las curvas que hemos obtenido para los dos tipos de pacientes estudiados tienen un comportamiento bastante similar, yendo prácticamente paralelas la una a la otra a lo largo de las 24 horas del estudio.

INFLUENCIA DE LA POSTURA CORPORAL SOBRE LOS VALORES DE LA PIO

Desde hace muchos años es bien conocida la relación de la PIO con la posición corporal y el aumento de la misma con el decúbito. Este aumento se piensa que está

relacionado con el incremento de la presión venosa episcleral que tiene lugar al tumbarnos. Por eso, dado que por la noche estamos en decúbito, muchos estudios han encontrado que la acrofase de las curvas de 24 horas ocurren durante el periodo nocturno tanto en sujetos sanos como en glaucomatosos.¹¹⁸

Un análisis de nuestro trabajo fue comparar la PIO media obtenida en posición sentada con la PIO media en posición tumbada en el total de individuos estudiados en cada una de las determinaciones horarias. Observamos que en todas las tomas la PIO en la posición sentada fue inferior a la PIO encontrada en la posición tumbada, existiendo un comportamiento muy similar en las dos curvas tensionales obtenidas. En ambas curvas el momento de presión mínima coincidió y fue por la noche a las 0:00h, mientras que el máximo de PIO se alcanzó en diferentes momentos ya que en la posición sentada fue por la tarde a las 8pm del primer día, mientras que en decúbito fue por la mañana a las 8am.

La diferencia de PIO que existe entre la posición sentada y el decúbito varía según las publicaciones realizadas hasta el momento y según el tipo de individuos estudiados.

En sujetos normales, Buguet en 1993 y Liu en múltiples publicaciones realizadas entre 1998 y 2003 a individuos de diferentes rangos de edad y con diversas comorbilidades como miopía, encontraron que en todos los casos la PIO en decúbito era mayor que sentado.^{47,48,59,76,83,85}

En pacientes con glaucoma, Hara T en 2006, Wozniak K en ese mismo año y Stewart WC cuatro años más tarde, vieron que la PIO en decúbito era mayor que cuando se tomaba en posición vertical.^{123, 134, 151}

Quaranta L en 2010⁷⁷ publicó un estudio en sujetos con HTO y en glaucomatosos no tratados en el que encontró que la PIO sentado era menor que en decúbito de forma significativa en cada una de las determinaciones horarias realizadas durante 24h .

Leonard TJ estudió en 1983 ³¹ de forma exhaustiva las modificaciones de la PIO asociadas a los cambios posturales que experimentan los pacientes HTO y lo contrastó con sujetos normales. Observó que en la mayoría de casos la PIO se mantenía bastante estable al pasar de la posición sentada al decúbito, de modo que la elevación de la PIO que ocurría al tumbarse se estabilizaba sin presentar fluctuaciones durante los 15 minutos siguientes a la toma y cuando el paciente volvía a la posición sentada la PIO volvía al mismo nivel que la que existía antes de tumbarse. Sólo en una minoría de pacientes con HTO se detectaron aumentos considerables de la PIO al tumbarse, encontrándose que estos pacientes tenían una mayor prevalencia de factores de riesgo de glaucoma como antecedentes familiares de glaucoma y miopía. Asimismo encontraron que además de algunos HTO, también presentan un aumento significativo de la PIO al tumbarse pacientes con patologías como GCS, oclusión venosa retiniana, HTA y DM.

Para muchos autores el aumento de la PIO al tumbarse puede ser explicado por un aumento repentino en el volumen de sangre uveal, que en algunos ojos no sería compensado con una apertura de los canales vasculares para redireccionar el flujo uveal. Por otro lado, el mantenimiento de la PIO elevada durante el decúbito podría deberse a un incremento en la producción de acuoso tras aumentar la perfusión de los cuerpos ciliares por la ingurgitación uveal, o a un aumento de la resistencia de drenaje al elevarse la presión venosa episcleral. ³¹ Para Leonard TJ, ³¹ la toma de la PIO con el paciente tumbado debería de formar parte de la exploración rutinaria en los pacientes con HTO ya que una elevación de la misma mayor de 4mmHg al tumbarse podría ser un factor útil para predecir que HTO desarrollarán GCS.

En lo relativo a las modificaciones de la PIO en función del tipo de pacientes y de la postura nuestros resultados muestran que tanto en el grupo de ojos normales como en el

de HTO la PIO fue mayor en decúbito que en posición sentada en todas las determinaciones horarias.

Se obtuvieron cuatro curvas tensionales: para ojos HTO en posición sentada, para ojos HTO en posición tumbada, para ojos normales en posición sentada y para ojos normales en posición tumbada. Observamos que tres de ellas, las dos en posición tumbada y la de los HTO en posición sentada, tuvieron un comportamiento muy similar.

De esta forma, a lo largo de la mañana la PIO tiende a descender tanto en posición tumbada en ambos grupos de ojos como en posición sentada en el grupo de ojos HTO. Por el contrario, en el grupo de ojos normales en posición sentada tiende a un ligero ascenso durante la mañana. Por la tarde, a excepción de la curva de ojos normales en posición sentada, que tiende a ascender muy lentamente hasta las 8 pm, las otras tres curvas muestran un descenso de la PIO en la primera parte de la tarde, hasta la determinación de las 4 pm, y posteriormente tienden a ascender nuevamente hasta las 8 pm. En la última parte de la tarde y comienzo de la noche, es decir entre la toma de las 8pm y las 12 am, las cuatro curvas se comportan de modo similar, experimentando un descenso paulatino hasta alcanzar el nadir, que en todas ellas tiene lugar a las 12am. Por la noche, entre las mediciones de las 12 am y las 8 am las cuatro curvas muestran un ascenso paulatino.

El momento del día en el que hemos encontrado mayor discrepancia entre la curva de ojos normales en posición sentada con las otras tres curvas es entre la 8am y las 4pm, es decir a lo largo de la mañana y primera hora de la tarde, ya que en la primera la PIO tiende a ascender, aunque de forma muy sutil y en las otras tres tiende a descender. Queda por clarificar a que se debe este hallazgo.

En lo relativo al nadir hemos encontrado que en ambos tipos de ojos y en ambas posiciones, éste ocurre por la noche, en la toma horaria de las 12am, por lo que la posición del individuo o el hecho de tener HTO no modifica el comportamiento de la PIO de forma sustancial como para hacer que se modifique el momento de mínima PIO, posiblemente atribuible a la menor producción de humor acuoso en este momento del día. El descenso más marcado de las cuatro curvas ocurre justamente antes de alcanzar el nadir, es decir entre la toma de las 8pm y la de las 12am, periodo que coincide también con el mayor descenso en la producción de humor acuoso descrito por autores como Ericson LA.⁵

El momento del cenit, en cambio, no es común a las cuatro curvas, ya que en los ojos sanos en la posición sentada se produjo a las 8pm del primer día, mientras que en las dos curvas de los pacientes HTO y en la de los ojos normales en posición tumbada ocurre a las 8 am. Ignoramos si esta diferencia hallada es debida a características propias de los dos tipos de ojos o son por otras causas que desconocemos. Hemos observado que el ascenso más acusado de la PIO en ambos grupos de ojos y en ambas posiciones ocurre por la noche, entre las tomas de las 12am y las 8am, coincidiendo con el momento del ascenso más notable de la producción de humor acuoso también descrito por Ericson LA.⁵

El efecto postural sobre la PIO ha sido cuantificado en diversos estudios. Ya en 1963 Galin MA⁷⁸ publicó que en sujetos normales el incremento de la PIO entre la posición sentada y el decúbito era de entre 1-2mmHg pero que en algunos casos podía llegar a ser de 5-6 mmHg. Orzalesi N¹¹⁸ varios años más tarde encontró en un estudio también en individuos sanos que la PIO era mayor en torno a 1,2mmHg de media entre la posición de decúbito y la posición sentada, pasando 5 minutos entre la toma en una

posición y en otra. Y Liu en 2003⁸³ en sujetos jóvenes sanos encontró que los cambios de la PIO inducidos al pasar de una posición a otra estaban en torno a los 4mmHg.⁸³

Leonard TJ³¹ comparando los cambios de la PIO posturales entre HTO y sujetos normales, observó que en la gran mayoría de los primeros casos y en todos los segundos la PIO aumentaba como mucho hasta 3mmHg al tumbarse y sólo en una minoría de ojos HTO, concretamente en el 15%, existían elevaciones importantes de la PIO entre 5-9%.

Podría pensarse que estas diferencias en los resultados entre unos estudios y otros pueden deberse entre otras razones a que el intervalo de tiempo entre las tomas en las dos posiciones es muy diferente en los diversos estudios, de forma que en aquellos en los que el intervalo de tiempo entre las tomas es menor cabría encontrar un menor efecto postural.

Nuestros resultados al respecto también manifiestan que la PIO en posición tumbada es mayor que la PIO sentado tanto en ojos HTO como en normales, siendo esta diferencia menor en los primeros ($1,29 \pm 1,8$ mmHg) que en los segundos ($1,66 \pm 1,8$ mmHg). De este modo, no hemos encontrado un gran efecto postural sobre la PIO, pero la diferencia entre ambas posiciones ha resultado significativa en ambos grupos de pacientes.

Hemos teorizado sobre las posibles razones de la mayor diferencia postural entre los ojos normales que entre los HTO y pensamos que podría deberse a diferencias en la regulación de los fluidos entre ambos grupos, sin embargo, la razón última de estas diferencias nos es desconocida.

Algunos estudios han encontrado que los cambios en la PIO que ocurren con el decúbito pueden estar sujetos a variaciones diurnas de forma que según el momento del día estos cambios posturales inducen cambios en la PIO de diferente magnitud.¹⁵³

Wozniak K en 2006 ¹³⁴ estudiando los cambios posturales de la PIO en diferentes momentos del día en pacientes con glaucoma y en sujetos normales observó que por el día éstos cambios eran mayores entre los primeros y por la noche en los segundos. Sin embargo otros autores como Liu ⁸³ tras estudiar a sujetos sanos encontró pocas diferencias en los cambios de PIO posturales a lo largo del día de forma que las curvas de PIO en posición sentada y en decúbito seguían un curso prácticamente paralelo.

En este sentido nosotros también hemos encontrado en nuestro estudio que los cambios de PIO posturales no son iguales a lo largo día. Considerando todos los ojos conjuntamente, esta diferencia postural fue distinta en cada una de las tomas horarias, alcanzando una diferencia máxima a las 4 de la madrugada y mínima a las 4 de la tarde.

Tanto en el grupo de pacientes HTO como en el de ojos normales los cambios de la PIO posturales son mayores durante la noche que durante el día. Además la diferencia de PIO entre las dos posiciones en una misma toma no tiene el mismo comportamiento en los dos grupos de ojos. Así en los ojos normales la diferencia es máxima a primera hora de la mañana (en la toma de las 8am) y mínima a las 8 de la tarde del primer día, mientras que en los ojos HTO la diferencia es máxima a las 12 de la noche y mínima a las 4 de la tarde. Por otro lado, esta diferencia postural de la PIO es mas parecida entre los ojos normales y los HTO en las tomas de las 8pm del primer día mientras que difiere más en la toma de las 8 am.

El hecho de que la diferencia postural en la PIO en ojos normales sea estadísticamente significativa en todas las tomas horarias mientras que en ojos HTO sólo lo sea en determinadas tomas, posiblemente también obedezca al diferente comportamiento en ambos tipos de ojos de la regulación de los fluidos.

ANÁLISIS DE LA CURVA EN FUNCIÓN DEL SEXO

Existe controversia en cuanto a la influencia del sexo en los valores de la PIO. Para algunos, los hombres y las mujeres tienen niveles de PIO similares aunque la predisposición a tener daño glaucomatoso ante un valor de PIO elevado es mayor en las mujeres. Además, existe más predisposición a determinados tipos de glaucoma en función del sexo, así las mujeres tienen más frecuentemente glaucomas crónicos de ángulo cerrado y glaucomas normotensivos, ya que entre éstas hay mayor prevalencia de síndromes vasoespásticos, mientras que entre los hombres existe una mayor incidencia de glaucoma pigmentario.⁴¹

Para muchos autores la PIO media es ligeramente mayor en hombres que en mujeres, de este modo Bonomi L encontró que entre los primeros tenía un valor medio de 15,14mmHg y entre las segundas de 14,94mmHg.¹⁵³

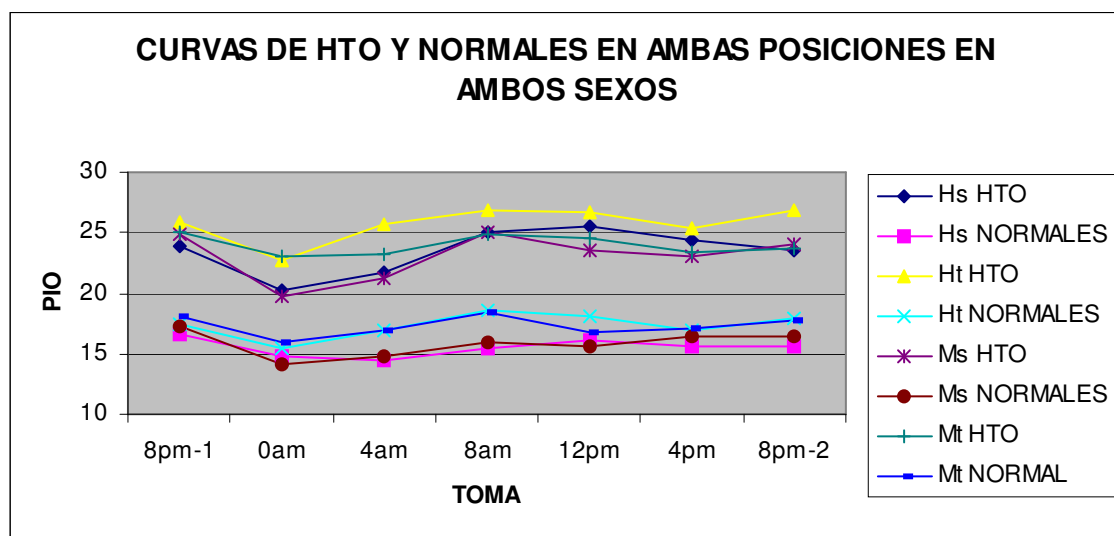
Graham PA en 1964¹⁴³ encontró que tanto en hombres como en mujeres la PIO era mayor por la mañana que por noche pero que el porcentaje de disminución de la misma a lo largo del día era mayor en hombres (4-5%) que en mujeres (1%).

Años más tarde, Pointer J¹²⁹ publicó que en sujetos sanos el género era un factor que influía en los valores de la PIO, ya que encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, siendo la PIO media mayor en mujeres que en hombres. Observó que la PIO por la mañana era mayor que por la tarde en ambos pero en hombres la caída que experimentaba la PIO por la tarde era mayor que en mujeres, por ello concluyó que los hombres a los que se les detectaba una PIO al límite en una toma realizada por la tarde deben ser reevaluados a media mañana ya que se pueden encontrar valores muy superiores. En cambio entre las mujeres no encontró este hecho

por lo que consideró que el encontrar valores de PIO al límite por la tarde no obligaba a hacer más estudios por la mañana.

En lo relativo al sexo nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ni en la curva realizada en posición sentada ni en la realizada en decúbito.

Analizando las curvas que se obtienen en HTO y en normales, tanto en posición sentada como tumbada, aquella en la que encontramos una mayor diferencia en función del sexo es en la que se obtiene en HTO en posición tumbada. En ésta, la PIO de los dos sexos tiene un valor muy similar en la toma de las 8pm y 12am pero a partir de esta toma las dos curvas se separan, de forma que la de los hombres tiene un valor superior que se mantiene en el resto de las tomas horarias.



ANÁLISIS DE LA CURVA EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Aunque hay autores como Pointer JS que en 1996 ¹²⁹ comparó sujetos sanos de entre 40 y 60 años con otros de más de 60 años y encontró que los primeros tenían una PIO

media ligeramente mayor que los segundos, la mayoría de publicaciones coinciden en el hecho de que con la edad aumenta la PIO. Así, otros como Buguet A ⁴⁷ observaron que en individuos normales, los jóvenes tenían menores cifras de PIO que los mayores. De igual modo Liu y col ⁴⁸ en la curva de PIO de 24 horas hallaron mayores cifras en la población mayor.

Nosotros hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) de la PIO en función de la edad en los dos grupos de pacientes, normales e HTO, tanto en las mediciones realizadas en posición sentada como en decúbito. Por eso nuestros hallazgos coinciden con los de Buguet A, que detectó que los sujetos jóvenes tenían una curva de 24 horas con valores medios menores que los sujetos mayores (con $p = 0.0001$).

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS EN LA PIO ENTRE AMBOS OJOS.

Diversos estudios han demostrado que la PIO varía de forma muy similar en ambos ojos a lo largo del día. ^{70,91, 128} Esto no ocurre sólo en ojos normales, sino que en pacientes con glaucoma las curvas de PIO de ambos ojos también presentan un perfil similar y concordante, con un rango de diferencia interocular entre 1,4 y 2,2 mmHg. ¹⁵⁴ Igualmente se ha visto que los pacientes sospechosos de glaucoma y aquellos con glaucoma de tensión normal suelen mostrar un perfil paralelo en ambos ojos. ¹⁵⁵

Sin embargo, es conocido que simplemente el procedimiento de toma de la PIO puede hacer que encontremos diferencias entre ambos ojos, ya que la movilización o masaje del primer ojo puede modificar la PIO de ambos, de esta forma si siempre se hace la tonometría primero en el mismo ojo podemos encontrar diferencias en los valores de PIO entre ambos. ¹⁵⁶

Wilensky J en 1991 ⁹¹ estudió el grado de concordancia de la PIO a lo largo del día entre ambos ojos en sujetos normales y en HTO encontrando que era mayor en los primeros. Un año más tarde este mismo autor publicó que las diferencias en la curva de PIO entre los dos ojos eran más frecuentes en glaucomas de ángulo abierto, ya que aparecían en el 36% de los casos, seguido de los pacientes con HTO, que ocurría en el 33% de los casos, y eran menos comunes en sujetos normales, donde suponían el 6% de los casos. Ante esto el autor sugirió que factores específicos de cada ojo pueden interferir con los mecanismos regulatorios sistémicos y que hay que tener cuidado en considerar en un mismo individuo el ojo adelfo como control, como se hace en ocasiones al evaluar el tratamiento medico que se administra unilateralmente. ¹⁴⁰

En lo relativo a las variaciones de la PIO entre ambos ojos, nuestros hallazgos coinciden con los de Wilensky ya que no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grupo de ojos normales y por el contrario si encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grupo de ojos HTO aunque sólo en las tomas realizadas en la posición sentada. Queda por clarificar el porque de los hallazgos sólo en una de las posiciones.

ANÁLISIS DE LA “CURVA FISIOLÓGICA”

Tras haber analizado el comportamiento de la curva de PIO a lo largo del día tanto en posición sentada como en decúbito y habiendo comprobado que los valores de PIO son diferentes según la posición del individuo en el momento de la toma, nos planteamos el hecho de que en condiciones normales el sujeto no está 24 horas en una misma posición por lo que las curvas estudiadas no representan una situación real. Es por ello que se decidió estudiar el comportamiento de la PIO durante el día estando el sujeto en

posición vertical y durante la noche en posición horizontal, en lo que se ha denominado “curva fisiológica”. Para este análisis se consideraron los valores de las tomas de las 8 am, 12 pm, 4 pm y 8 pm en posición sentada y los valores de las 12 am y 4 am en decúbito.

Dado que la PIO en decúbito suele ser mayor que en posición sentada, muchos estudios han encontrado que la acrofase de la “curva fisiológica” ocurre durante el periodo nocturno tanto en sujetos sanos como en glaucomatosos.¹¹⁸

Así Liu en 1998^{76,59} observó que la “curva fisiológica” realizada a sujetos jóvenes sanos era significativamente mayor por la noche en posición tumbada que por el día en posición vertical. El nadir ocurría en la última toma antes de acostarse en posición sentada y el cenit al final de la noche en supino. La PIO cambiaba de forma brusca en la transición del día a la noche coincidiendo con los cambios posturales, aumentando al pasar de la posición sentada a la tumbada y disminuyendo en el paso de la posición tumbada a la sentada.

Un año más tarde, este mismo autor analizó la “curva fisiológica” en sujetos sanos de mayor edad y la comparó con la de los sujetos jóvenes. Observó un comportamiento muy parecido a su estudio previo en cuanto a que la PIO era mayor por la noche en decúbito que durante el día en posición sentada. De igual modo los cambios más bruscos de la PIO se producían por la noche al acostarse y por la mañana al despertar. Sin embargo encontró que mientras que en los jóvenes el pico ocurría al final de la noche, en individuos de mayor edad ocurría a primera hora de la noche nada más acostarse.⁴⁸

En el 2003 Liu⁸⁵ vuelve a publicar otro estudio en el que también encontró en una “curva fisiológica” que la PIO sentado durante el día era menor que la que se registra tumbado por la noche tanto en individuos con glaucoma como en sanos.

Asimismo en sujetos con glaucoma, Hara T en 2006 ¹²³ observó que la PIO cuando se tomaba en posición sentada durante 24 horas tenía su acrofase por la mañana, mientras que cuando se tomaba sentado durante el día y tumbado por la noche el cenit aparecía por la noche.

De este modo, dado que en estas publicaciones los cambios importantes en la PIO ocurren en el momento del cambio postural, cabría pensar en una implicación importante de ésta sobre aquella y de igual modo una menor repercusión en los niveles de la PIO durante la noche secundaria a la disminución en la producción de humor acuoso nocturno.

En contraste con los resultados de las publicaciones anteriores, otros autores como Quaranta L en 2010 ⁷⁷ estudió en sujetos HTO y en glaucomas sin tratamiento la “curva fisiológica”, hallando que la PIO durante el día tomada en posición sentada era mayor que la de la noche tomada en decúbito.

En lo relativo a la “curva fisiológica” nosotros hemos encontrado que las curvas obtenidas para ojos HTO y normales tienen un comportamiento algo diferente. Por la noche la PIO en los ojos HTO asciende de forma progresiva, de modo que al comienzo de la noche, en la toma de las 12am, tiene el valor mínimo de la curva y alcanza el valor máximo a primera hora de la mañana, a las 8am. Durante el día va descendiendo hasta las 4pm para posteriormente experimentar un leve ascenso hasta la toma de las 8pm. En los ojos normales por el contrario, por la noche la PIO asciende entre la toma de las 12am hasta las 4 am, momento en el cual se alcanza el valor máximo de la curva, y posteriormente desciende hasta alcanzar el valor mínimo de la curva en la toma de las 8am. Durante el día experimenta un ligero ascenso paulatino hasta la toma de las 8pm para posteriormente volver a disminuir hasta la toma de las 12am.

De esta forma en ojos HTO el cenit es por la mañana temprano tanto en la curva en posición sentada, como en decúbito, como en la “curva fisiológica”, mientras que en los ojos normales la acrofase ocurre en diferentes momentos del día en cada una de las curvas: en decúbito ocurre a las 8am, en posición sentada a las 8pm y en la curva fisiológica a las 4am.

Los valores de PIO más similares entre las dos “curvas fisiológicas” son los de la noche mientras que los más diferentes son los de la mañana ya que a las 8am en los HTO se alcanza el cenit y en los normales el nadir.

De esta forma el efecto postural nocturno tendría mayor peso en el grupo de pacientes normales cara a modificar el ritmo circadiano que tiene la PIO en una misma posición, y que hace que ésta sea mayor durante el día. Es por ello que en el grupo de ojos normales el cenit de la curva pasa de las 8pm, que es cuando ocurre si el paciente esta sentado, a las 4 am que es cuando tiene lugar en la “curva fisiológica”. En cambio en el grupo de ojos HTO este cenit no se ve modificado por la postura del individuo ya que en los dos casos ocurre a las 8am. Queda por clarificar el porqué de estos hallazgos pero podría atribuirse a un diferente comportamiento en la redistribución de los fluidos con los cambios de postura en ambos grupos de pacientes.

Nuestros resultados obtenidos en la “curva fisiológica” en sujetos sanos coinciden por lo tanto con los hallazgos de Liu , ya que la PIO encontrada por la noche es mayor que durante el día. Y en los pacientes HTO nuestros hallazgos coinciden con los de Quaranta L ya que a pesar del cambio postural que existe en la “curva fisiológica” durante la noche, la PIO sigue siendo mayor por el día que por la noche.

ESTUDIO DE LAS FLUCTUACIONES

La existencia de variaciones de la PIO a lo largo del día es conocida desde principios del siglo pasado. Maslenikow en 1904 ¹²⁶ fue el primero en cuantificarlo haciendo tomas a individuos por la mañana y por la tarde. Sin embargo no fue hasta la segunda mitad de dicho siglo cuando se empezó a dar a este hecho la importancia que tiene hoy día. Así autores como Drance ⁶⁹ en los años sesenta encontraron que hasta en un tercio de los pacientes con glaucomas correctamente tratados y con cifras tensionales por debajo de 19 mmHg en consulta, presentaban valores de PIO por encima de 24mmHg a lo largo del día.

La presencia de grandes fluctuaciones de la PIO es más perjudicial para el nervio óptico que una presión intermedia mantenida, ocasionando mayor probabilidad de daño campimétrico y progresión glaucomatosa que los picos de presión aislados. ^{63,66,157} Los pacientes con fluctuaciones diurnas de la PIO superior a 6 mmHg es más probable que tengan lesión progresiva del campo visual. Así, recientemente se ha puesto de manifiesto la importancia de las variaciones de PIO a lo largo del día como factor de riesgo independiente para el glaucoma. Gonzalez y col ¹⁵⁸ confirmaron este hecho en pacientes HTO y observaron que ocurría independientemente de los valores de PIO basal que tuviesen los pacientes.

Sin embargo también hay estudios que no han encontrado que las variaciones de PIO diurnas sean un factor de riesgo independiente para la pérdida de campo visual en pacientes con HTO. ³³ De este modo existen discrepancias en los diferentes estudios en lo referente a la asociación entre las fluctuaciones de PIO y el riesgo de progresión de glaucoma, y éstas son atribuibles posiblemente a los diferentes grupos de población

estudiados, a los diseños de los estudios y los métodos para el análisis de las fluctuaciones.¹⁵⁹

En individuos sanos Ericson en 1958⁵ analizó cien ojos mediante tomas de PIO cada 4 horas durante tres días y encontró que la fluctuación media de la misma era de 3mmHg. Drance⁶⁸ dos años mas tarde publicó que las variaciones diurnas de la PIO eran de media 3.7 ± 1.8 mmHg y propuso como límite superior normal de dicha variación 7.5mmHg. Katavisto en 1964¹⁴⁹ obtuvo una fluctuación media en este mismo tipo de sujetos a lo largo de 24 horas de 3.17 ± 1.20 y un año después Kitazawa tomando la PIO de forma horaria encontró un rango de fluctuación diurna de 6.5 mmHg.¹²⁸

Existen también estudios que analizan y comparan la fluctuación de la PIO en varios tipos de sujetos. Así Wilensky en 1991⁹¹ estudió individuos normales, HTO y glaucomatosos, observando que existía menor fluctuación de la curva en los sujetos normales que en los hipertensos y los glaucomatosos. Esto podría explicarse por una alteración en algún mecanismo homeostático implicado en la regulación de la PIO en los individuos HTO y en los glaucomatosos.

David R en 1992⁷³ realizó un estudio con 2272 individuos analizando las fluctuaciones que experimentaba la PIO entre las 8 de la mañana y las 6 de la tarde encontrando que el rango medio de fluctuación era mayor en pacientes HTO, con una media de 6.8 ± 3.2 mmHg, le seguían los pacientes con glaucoma con 5.8 ± 2.9 mmHg, y era menor en sujetos normales con 5 ± 2.7 mmHg.

Sihota R en 2005¹⁴⁷ observó que las fluctuaciones diurnas eran mayores en pacientes con GCAA (8.31 ± 2.58 mmhg), seguidas de la de los pacientes con GCAC a los que se les había realizado iridotomía (7.69 ± 3.03 mmhg) y que las menores eran las de los individuos normales (4.83 ± 2.46 mmhg).

Fogagnolo P en 2009 ¹⁶⁰ también encontró que las fluctuaciones de la PIO eran mayores en los pacientes con glaucoma, después en los sujetos sanos de mayor edad y que eran menores en los individuos sanos y jóvenes.

Algunos autores sin embargo han encontrado fluctuaciones mayores en pacientes normales que en glaucomatosos tanto en la curva en posición tumbada como en la fisiológica. ⁸⁵

En este sentido nuestros hallazgos coinciden con estas publicaciones, ya que las fluctuaciones que encontramos a lo largo de 24 horas fueron mayores en los ojos HTO que en los normales. Esto ocurrió tanto en la fluctuación de la curva realizada en posición sentada, como en la de posición tumbada, como en la “curva fisiológica”, siendo la diferencia estadísticamente significativa tanto en posición sentada como en la tumbada. En ojos normales la fluctuación fue mayor en posición tumbada mientras que en HTO fue mayor en la curva en posición sentada.

Nuestras fluctuaciones halladas en sujetos normales están dentro de lo establecido como límites dentro de la normalidad que es entre 3-6mmHg. ^{69,124,148}

ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN ENTRE LA PIO OBTENIDA EN LAS HORAS DE CONSULTA CON LA PIO MÁXIMA

Dado que no es sencillo en la práctica clínica la obtención de forma habitual de los valores de PIO fuera del horario de consulta, sobre todo por la noche, son varios los autores que han intentado predecir tanto el comportamiento de la PIO en este periodo del día como el valor máximo que puede alcanzar la PIO a lo largo de las 24 horas, a partir de diversos parámetros medidos en las horas de consulta.

De este modo, ya en 1974 Phelps CD ¹²⁴ intentó predecir la acrofase de la PIO a lo largo de 24 horas a partir de tres parámetros: una medición aislada de la PIO en consulta, la medición del drenaje de humor acuoso y la respuesta de la PIO tras la administración de dexametasona tópica. Encontró que la medición de una única toma tensional predecía mejor la acrofase que los otros dos factores y que el rango de fluctuación de la PIO se correlacionaba bien con dicha acrofase.

Fogagnolo P en 2008 encontró ¹⁶⁰ que el hecho de hacer determinaciones de la PIO no sólo sentado sino también en decúbito durante las horas de consulta, permitía estimar mejor las características de la curva de PIO tanto en sujetos sanos como en sujetos con glaucoma, reduciendo la necesidad de realizar curvas de 24h a una minoría de pacientes. De esta forma observó que con las determinaciones de PIO realizadas sólo en posición sentada se podían estimar correctamente los picos, medias y fluctuaciones en el 10% de individuos jóvenes sanos, en el 32% de individuos mayores sanos, y en el 20% de pacientes con glaucoma no tratados; mientras que si las medidas de PIO en consulta se realizaban tanto sentado como en decúbito las estimaciones ascendían a un 30%, 85% y 46% respectivamente.

Algunos estudios han determinado que los valores de PIO en decúbito durante el día se correlacionan mejor que los valores obtenidos con el sujeto sentado para estimar los picos de tensión que puede presentar el individuo en posición supina durante la noche. Así, Mosaed S ¹²¹ encontró que en pacientes con glaucoma no tratados la PIO en supino durante las horas del día tenía una gran correlación con los picos nocturnos de presión, en cambio esta correlación era menor en sujetos sanos de edad avanzada y no existía en los sanos jóvenes. Del mismo modo la correlación entre la PIO media en posición sentada durante las horas del día y el pico nocturno, aunque es menor que la que se

obtuvo a partir de la PIO en decúbito, fue fuerte en sujetos con glaucoma, moderado en sujetos sanos mayores y no existió en sujetos sanos jóvenes.

Quaranta L⁷⁷ vio que en pacientes HTO y en glaucomatosos el pico de PIO obtenido en posición sentada durante el día no predice la PIO máxima durante la noche en posición sentada ni tumbada. Este mismo autor observó que añadiendo 2 mmHg al pico de PIO diurno obtenido mediante tres mediciones a lo largo del día, el valor incluye el 98% de los picos de PIO que pueden aparecer durante las 24 horas en ambas posiciones.

Nos planteamos si era posible que en la práctica clínica los picos de PIO que tienen lugar fuera del horario de consulta, se pudieran saber conociendo los valores de PIO en determinadas horas del día. Por ello un análisis de nuestro trabajo fue determinar cual de las cuatro tomas que habitualmente se pueden realizar en el horario de consulta (8amS, 8amT, 12pmS, 12pmT) era capaz de predecir mejor el pico de presión (no el momento en el que ocurre) que tiene lugar a lo largo de las 24 horas en situación fisiológica. En los ojos HTO encontramos que la toma de las 12pm realizada en posición sentada era la que tenía una mejor correlación con el pico de PIO, mientras que en ojos normales la toma de las 8 am en posición tumbada era la que mejor se correlacionaba.

ANÁLISIS DEL PORCENTAJE PICOS DE PIO QUE OCURREN FUERA DEL HORARIO DE CONSULTA

La determinación de los valores nocturnos de la PIO nos permite observar que en muchas ocasiones, es en este momento cuando se producen los picos tensionales a lo largo del día. En el caso de pacientes con glaucoma se ha visto que estas determinaciones nocturnas pueden llegar a estar hasta 12mmHg por encima de los

valores que se detectan en consulta, encontrando hasta en el 51% de los casos el pico de PIO fuera de los horarios habituales.⁷¹

Barkana Y en 2006 ¹⁵⁷ encontró que en pacientes con glaucoma, si solamente se realizan las determinaciones de la PIO rutinarias en consulta, se pueden perder más del 62% de los picos y del 88% de los valles. Fogagnolo P en 2009 ¹⁶⁰ publicó que los picos de PIO ocurren fuera del horario de consulta, que consideró entre las 9am y las 6pm, en el 91% de los individuos jóvenes sanos, en el 62% de los mayores sanos y en el 42% de los pacientes con GCAA.

Nosotros, considerando como horario de consulta habitual las horas de la mañana, analizamos el porcentaje de picos de PIO que, por ocurrir fuera de esta franja horaria, no serían detectados en los controles rutinarios. Encontramos que es menos probable que el pico de PIO ocurra fuera del horario de consulta en la curva realizada en decúbito que en la realizada en posición sentada.

Asimismo, más de la mitad de los picos de presión en posición sentada ocurren fuera del horario de consulta. En ojos normales este porcentaje es mayor que en ojos HTO, de forma que entre los primeros más de la mitad de los casos no serían detectados en consulta mientras que entre los segundos más de la mitad si son detectados dentro de los horarios de consulta habituales.

En cambio, en posición tumbada más de la mitad de casos si serían detectados dentro de los horarios de consulta de forma global. Pero mientras que en los ojos normales la mayoría se escaparían de ser diagnosticados, entre los HTO la mayoría si se detectarían en consulta.

Nuestros resultados son similares a los hallados por Fogagnolo P ya que el también encontró una probabilidad mayor de encontrar el pico de PIO fuera de los horarios de consulta en los pacientes sanos que en los que tenían aumentada la PIO.

ANÁLISIS DEL PORCENTAJE DE CASOS EN LOS QUE EL NADIR DE PIO OCURRE FUERA DEL HORARIO DE CONSULTA.

Como ya se comentó con anterioridad la presencia de grandes fluctuaciones induce con mayor probabilidad daño del nervio óptico que una PIO con un valor intermedio que experimente menos picos y valles. Por ello no sólo es de interés el conocimiento del momento en el que ocurren los picos de PIO sino que igualmente es importante conocer en que momento ocurren los momentos de mínima PIO a lo largo del día, para poder saber si los detectamos en las determinaciones que se realizan habitualmente en consulta o si por el contrario se nos escapan y no son identificados.

De este modo un análisis de nuestro trabajo fue buscar el porcentaje de valles de la PIO que ocurren fuera del horario de consulta, y encontramos que la mayoría de estos valles ocurren fuera de los horarios de consulta habituales en ambas posiciones, por lo que no serían detectados en las mediciones de PIO que se suelen realizar a los pacientes. Esta probabilidad de encontrar el nadir de PIO fuera de los horarios de consulta fue algo mayor en los ojos HTO que en los normales tanto en la curva realizada en posición sentada como en la realizada en decúbito.

Es por ello que debemos tener en cuenta cara a valorar las fluctuaciones que habitualmente sufre la PIO a lo largo del día, que con las determinaciones que solemos hacer en consulta desconocemos, en una gran parte de los casos, los valores mínimos que se llegan a alcanzar en ambos grupos de pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Un estudio como el nuestro está expuesto a una serie de inconvenientes que no son fácilmente subsanables y se deben tener en consideración a la hora de sacar conclusiones. Las mas importantes están relacionadas con la mediciones de PIO en un ambiente hospitalario que fue donde se estudió a los pacientes HTO, la exposición a luz durante las mediciones de la noche, las interrupciones del sueño y los despertares súbitos que pueden afectar potencialmente la evaluación.

- La realización de la curva de PIO en el hospital tiene una serie de limitaciones en lo que respecta al conocimiento del comportamiento real de la misma por el hecho de sacar al paciente de su ambiente habitual. De igual forma la hospitalización puede alterar el sueño del individuo y secundariamente pudiera influir en el comportamiento de la curva. Este hecho se ha evitado en el grupo de pacientes sanos al no ser hospitalizados para la realización del estudio.
- La exposición a la luz durante las mediciones nocturnas puede alterar el comportamiento real de la PIO, no obstante nosotros hemos procurado realizar las tomas con una luz tenue, la mínima necesaria para poder realizar las tomas.
- Las determinaciones de PIO se han realizado cada 4 horas por lo que hay momentos del día en los que se pierde información ya que se escapan a las mediciones. Hemos decidido que las tomas sean con esta frecuencia dado que realizarlas más frecuentemente, sobre todo en el periodo nocturno podría influir sobre el patrón del sueño. Las determinaciones de PIO cada 4 horas es una norma bastante general en otros estudios pues quizá influya menos sobre el estado fisiológico basal durante la noche.

- El comportamiento de la PIO nocturno puede que no reflejen el ritmo fisiológico dado que se sabe se produce un aumento de la PIO secundario al despertar.^{76,118}
Con las técnicas habituales no es posible realizar mediciones de forma continua sin despertar al paciente por lo que no podemos confirmar que las medidas tomadas tras despertar al paciente representen los valores reales durante el sueño.

Por otro lado existen una serie de limitaciones intrínsecas del diseño del estudio:

- Se ha tomado arbitrariamente el valor de PIO mayor de 21mmHg a las 8:00 am en posición sentada para considerar como HTO a los ojos. Pueden haber pacientes HTO que no tengan el pico tensional por la mañana por lo que a las 8:00 am la PIO sea normal y sin embargo a otras horas del día la PIO sea alta, pudiendo escapar de la consideración de HTO pacientes que realmente lo sean. Realmente en este caso se perderían pocos pacientes porque la mayoría de pacientes que hemos estudiado tienen su pico de PIO por la mañana.
- No hemos tenido en cuenta el grosor corneal para catalogar a los pacientes como HTO o normales, por lo tanto puede que se hayan considerado como los primeros algunos pacientes que por tener córneas muy gruesas los valores de PIO sean por encima de lo real o que hayamos diagnosticado como normales pacientes con córneas finas cuyos valores de PIO den por debajo de lo real.
- El grupo de sujetos normales fue estudiado en su “hábitat” pero los pacientes HTO han sido estudiados en el hospital por lo que los dos ambientes no son iguales y ello pudiera influir en los resultados obtenidos. Sin embargo a pesar de ello hemos observado que el comportamiento de la curva es muy similar, por lo que puede que la diferencia en el entorno a la hora de realizarlo no sea tan importante cara a los resultados.

En cualquier estudio existen intervenciones de factores externos, por eso sólo cuando la monitorización de la PIO se realice de forma independiente con instrumentos que suministren información continua, por ejemplo por medio de dispositivos dotados de lentes de contacto, que ya hay en el mercado, o por métodos intraoculares, se podrá conocer con seguridad el ritmo circadiano sin interferencias por parte de los exploradores ni del entorno.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La PIO media en nuestro entorno es mayor en ojos HTO que en normales en todas las tomas horarias en ambas posiciones de forma significativa.
2. La curva de PIO de 24 horas tiene un comportamiento muy similar en ojos normales y en ojos HTO. Del mismo modo se comporta de forma prácticamente igual en decúbito y en posición sentada. Sólo la curva obtenida en ojos normales en posición sentada presenta alguna diferencia sutil respecto a las otras tres. Por lo tanto ni la postura ni la presencia o ausencia de HTO actúan como un factor sustancial capaz de modificar el perfil de la curva de PIO que parece coincidir en gran medida con el ritmo de producción del humor acuoso.
3. La PIO media es mayor de forma significativa en ambos grupos de ojos en decúbito respecto a la posición sentada. Esta diferencia entre ambas posiciones es significativa en todas las tomas horarias en ojos normales, mientras que en ojos HTO es significativa sólo en dos tomas horarias.
4. La “ curva fisiológica” se comporta de forma diferente en ojos normales y en ojos HTO.
5. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la PIO de ambos ojos en sujetos normales. En sujetos HTO sólo existen diferencias estadísticamente significativas en la posición sentada.
6. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de ojos en función del sexo en ninguna de las posiciones. En cambio si encontramos diferencias estadísticamente significativas en la PIO en función de la edad en ambas posiciones en ambos grupos de sujetos.

7. La PIO que se podría tomar en horario de consulta matutino y que mejor se correlaciona con la PIO máxima que alcanza el individuo a lo largo de las 24h es en ojos HTO la de la toma de las 12pm tomada en posición sentada, mientras que en los ojos normales es la de la toma de las 8 am tomada en posición tumbada.
8. El mayor porcentaje de picos de PIO ocurren fuera del horario de consulta en ambas posiciones en ojos normales mientras que en ojos HTO el mayor porcentaje de picos de PIO ocurren en el horario de consulta en ambas posiciones.
9. El mayor porcentaje de valles de PIO ocurren fuera del horario de consulta en ambos grupos de ojos y en ambas posiciones.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjumeda Salinas A. Glaucomatología. Barcelona. Grafiques Cuscó;2000:15-21.
2. Wallace LM Alward. Glaucoma los requisitos en oftalmología. Madrid: Harcourt; 2000.
3. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. Am J Ophthalmol. 1999;127:407-412.
4. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in human. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991;32:3145-3165.
5. Ericson LA. Twenty-four hourly variations in the inflow of the aqueous humour. Acta Ophthalmol. 1958;36:381-385.
6. Reiss GR, Lee DA, Topper JE, Brubaker RF. Aqueous humor flow during sleep. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25:776-778.
7. Carlson KH, McLaren JW, Topper JE, Brubaker RF. Effect of body position on intraocular pressure and aqueous flow. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1987;28:1346-1352.
8. Brubaker RF. Clinical measurements of aqueous dynamics: implications for addressing glaucoma. In : Civan MM, editor. The Eye's Aqueous humor:from Secretion to glaucoma. San Diego, CA: Academic Press Inc; 1998. p.233-284.
9. Maus TL, McLaren JW, Shepard JW Jr, Brubaker RF. The effects of sleep on circulating catecholamines and aqueous flow in human subjects. Exp Eye Res. 1996;62:351-358.
10. Koskela T, Brubaker RF. The nocturnal suppression of aqueous humor flow in humans is not blocked by bright light. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991;32:2504-2506.

11. Viggiano SR, Koskela TK, Klee GG, Samples JR, Arnce R, Brubaker RF. The effect of melatonin on aqueous humor flow in humans during the day. *Ophthalmology*. 1994;101:326-331.
12. Yablonski ME, Cook DJ, Gray A. A fluorophotometric study of the effect of argon laser trabeculoplasty on aqueous humor dynamics. *Am J Ophthalmology*. 1985;99:579.
13. Grant WM: Clinical aspects of the outflow of the aqueous humor. 2. Tonography. In Duke-Elder, S. (ed): *Glaucoma. A Symposium*. Springfield, Charles C Thomas, 1955, p.141.
14. Takeda Y, Azuma I. Diurnal variations in outflow facility. *Ann Ophthalmol*. 1978; 10: 1575-80.
15. Schottenstein EM. Intraocular Pressure and tonometry. In: Ritch R, Shields MB & Krupin T (ed). *The glaucomas, clinical science*. St Louis: Mosby; 1996:887-899.
16. Armaly MF. On the distribution of applanation pressure. *Arch Ophthalmol*. 1965;73:11-18.
17. Leibowitz HM, Krueger DE, Mauder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, Nickerson RJ, Pool J, Colton TL, Ganley JP, Loewenstein JI, Dawber TR. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. 1980;24 (S):335-610.
18. Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1991;111:51-55.
19. Martin XD. Normal intraocular pressure in man. *Ophthalmologica*. 1992;205:57-63.
20. Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Pablo L, Honrubia FM. Cuando iniciar el tratamiento médico en el glaucoma. En: *Actualización en el tratamiento del glaucoma*. Comunicación Solicitada 2003 de la Sociedad Española de Oftalmología. 2003. p:15-22.

21. Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage?. J Glaucoma. 1999;8:212-219.
22. Spalton DJ, Hitchings HA, Hunter PA. Atlas de oftalmología. Madrid: Mosby/Doyma; 1993.
23. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol,1996;80:389-393.
24. Thyefolrs B, Negrel AD. The global impact of glaucoma. Bull World Health Organization,1994;72:323-326.
25. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90:262-267.
26. Gestal JJ. Minusvalías físicas, mentales y sensoriales. En Piedrota D editor. Medicina preventiva y salud pública. Barcelona. Salvat. 1991. p:978-1008.
27. Glouster J, Perkins ES. The validity of the Imbert-Fick law as applied to applanation tonometry. Exp Eye Res.1963;2:274-283.
28. European Glaucoma Society. Examen del paciente. En: European Glaucoma Society. Terminologías y pautas para el glaucoma. Savona:Dogma;2009;61-66.
29. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hyprtension Treatment study (OHTS). Ophthalmology. 2001;108:1779-1788.
30. European Glaucoma Society. Intraocular Pressure. En: European Glaucoma Society. Ternimology ang guidelines for glaucoma. Savona: Ed Dogma;2003.p:3-5.
31. Leonard TJ, Kerr Muir MG, Kirkby GR, Hitchings RA. Ocular hypertension and posture. Br J Ophthalmol. 1983;67:362-366.
32. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Gordon MO. The ocular hypertension treatment study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120:701-713.

33. Bengtsson B, Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:513-518.
34. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JM, Heuer DK, Higginbotham EJ, Hohnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Kass MA. The ocular hypertension treatment Study. Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:714-720.
35. Levine RA, Demire S, Fan J, Keltner JL, Johnson CA, Kass MA. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Asymetries and visual field summaries as predictors of glaucoma in the ocular hypertension treatment study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3896-3903.
36. Pfeiffer N. Results of the "Ocular hypertension treatment study". *Ophthalmologie*. 2005;102:230-234.
37. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, Beiser JA, Schiffman J, Parrish RK 2nd, Piltz-Seymour JR, Gordon MO, Kass MA. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2006;113:2137-2143.
38. Feuer WJ, Parrish RH, Shiffman JC, Anderson DR, Budenz DL, Wells MC, Hess DJ, Kass MA, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: reproducibility of cup/disk ratios measurements over time at an optic disc reading center. *Am J Ophthalmol* 2002;133:19-28.
39. Ocular Hipertensión Treatment Study Group. Visual Fields and Optic Nerve Head. Features in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2006;113:1603-1612.
- 40 .Pascual JP, Schiefer U, Paetzold J, Zangwill LM, Tavares IM, Weinreb RN, Sample PA. Spatial characteristics of visual field progression determined by Monte Carlo simulation: diagnostic innovations in glaucoma study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:1642-1650.

41. Flammer J. Glaucoma. Barcelona: Mra ediciones;2004;38-93.
42. Radtke ND, Cohan BE. Intraocular pressure measurement in the newborn. *Am J Ophthalmol.* 1974;78:501-504.
43. Goethals M, Missotten L. Intraocular pressure in children up to five years of age. *J Pediatr Ophthalmol.* 1983;20:49-51.
44. Becker B. The decline in aqueous secretion and outflow facility with age. *Am J Ophthalmol.* 1958;46:731-736.
45. Brubaker RF, Nagataki S, Towns-end DJ, Burns RR, Higgins RG, Wentworth W. The effect of age and aqueous formation in man. *Ophthalmology.* 1981;88:283-287.
46. Klein BEK, Klein R, Linton KLP. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2224-2228.
47. Buguet A, Py P, Romanet JP. 24-hour (nyctohemeral) and sleep-related variations of intraocular pressure in healthy white individuals. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:342-347.
48. Liu JHK, Kripke DF, Twa DM, Hoffman RE, Mansberger ST, Rex KM, Girkin CA, Weinreb RN. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2912-2917.
49. Chen J, Cai SP, Yu W, Yan N, Tang L, Chen X. Sequence analysis of MYOC and CYP1B1 in a Chinese pedigree of primary open-angle glaucoma. *Mol Vis* 2011; 17: 1431-1435.
50. Carbone MA, Chen Y, Hughes GA, Weinreb RN, Zabriskie NA, Zhang K, Anholt RR. Genes of the unfolded protein response pathway harbour risk alleles for primary open angle glaucoma. *PloS One* 2011;6:e20649.
51. Mookherjee S, Banerjee D, Chakraborty S, Banerjee A, Mukhopadhyay I, Sen A, Ray K. Association of IL1A and IL1B loci with primary open angle glaucoma. *BMC Med Genet* 2010;11:99.

52. Tielsch JM, Sommer AA, Witt K. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. JAMA 1991;266:369-374.
53. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima HK, Shimizu H, Tomita G, Inoue Y, Kitazawa Y; Tajimi Study Group, Jpan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. Ophthalmology. 2004;111:1641-1648.
54. Armaly MF. Age and sex correction of applanation pressure. Arch Ophthalmol. 1967;78:480-484.
55. Shiose Y. The aging effect on intraocular pressure in an apparently normal population. Arch Ophthalmol. 1984;102:883-887.
56. Yoshida M, Ishikawa M, Karita K, Kokaze A, Harada M, Take S, Ohno H. Association of blood pressure and body mass index with intraocular pressure in middle-aged and older Japanese residents: a cross-sectional and longitudinal study. Acta Med Okayama. 2014;68:27-34.
57. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunders LR. The Framingham Eye Study Monograph. Surv Ophthalmol (Suppl) 1980;24:335-610.
58. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology 1999;106:2010-2015.
59. Liu JH, Kripke DF, Twa MD, Gokhale PA, Jones EI, Park EH, Meehan JE, Weinreb RN. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in young adults with moderate to severe myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:2351-2355.
60. Balacco-Gabrieli C. The etiopathogenesis of degenerative miopía. Ann Ophthalmol. 1983;15:312-314.
61. Tokoro T, Funata M, Akazawa Y. Influence of intraocular pressure on axial elongation. J Ocul Pharmacol. 1990;6:285-291.
62. Tripathi RC, Parapuram SK, Tri BJ, Zhong Y, Chalam KV. Corticosteroids and glaucoma risk. Drugs Aging. 1999;15:439-450.

63. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, Caprioli J. Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. 2004;111:1627-1635.
64. Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM, Alencar LM, Sample PA, Vasile C, Bowd C. Long-term intraocular pressure fluctuations and risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Ophthalmology*. 2008;115:934-940.
65. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation : a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology*. 2008; 115:1123-1129.
66. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9:134-142.
67. Duke Elder S. The phasic variations in the ocular tension in primary glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1952;35:2-8.
68. Drance SM: The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 1960;64:494-501.
69. Drance SM. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Significance in patients with chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1963;70:302-311.
70. Henkind P, Leitman M, Weitzman E. The diurnal curve in man: new observations. *Invest Ophthalmol*. 1973;12:705-707.
71. Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma*. 2003;12:232-236.
72. Hasegawa K, Ishida K, Sawada A, Kawase K, Yamamoto T. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophtahmol*. 2006;50:449-454.

73. David R, Zangwill L, Briscoe D, Dagan M, Yagev R, Yassur Y. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:280-283.
74. Alpat JJ. The use of home tonometry in the diagnosis and treatment of glaucoma. *Glaucoma*. 1983;5:130-132.
75. De Roeth A Jr. Effect of changes in osmotic pressure of blood on aqueous humor dynamics. *Arch Ophthalmol*. 1954;52:571-582.
76. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, Gupta N, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2707-2712.
77. Quaranta L, Konstas AG, Rossetti L, Garcia-Feijoo J, O'Brien C, Nasr MB, Fogagnolo P, Demos CM, Stewart JA, Stewart WC . Untreated 24-h intraocular pressures measured with Goldmann applanation tonometry vs nighttime supine pressures with Perkins applanation tonometry. *Eye*. 2010;24:1252-1258.
78. Galin MA, McIvor JW, Magruder GB. Influence of position on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 1963;55:720-723.
79. Friberg TR, Sanborn G, Weinreb RN. Intraocular and episcleral venous pressure increase during inverted posture. *Am J Ophtalmol*. 1987;103:523-526.
80. Anderson DR, Grant WM. The influence of position on intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1973;12:204-212.
81. Noël C, Kabo AM, Romanet JP, Montmayeur A, Buguet A. Twenty-four-hour time course of intraocular pressure in healthy and glaucomatous Africans: Relation to sleep patterns. 2001;108:139-144.
82. Hong S, Yong S, Tak K, Seong G, Yun C. Latent Asymmetric intraocular pressure as a predictor of visual field defects. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1211-1215.

83. Liu JH, Boulogny RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4439-4442.
84. Zeimer RC. Circadian variations in intraocular pressure. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, editors. *The Glaucomas*, Vol. 1, 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1996. p. 429-445.
85. Liu JH, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1586-1590.
86. Brown B, Morris P, Muller C, Brady A, Swann PG. Fluctuations in intraocular pressure with sleep: I. Time course of IOP increase after the onset of sleep. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1988;8:246-248.
87. Frampton P, Da Rin D, Brown B. Diurnal variation of intraocular pressure and the overriding effects of sleep. *Am J Optom Physiol Opt*. 1987;64:54-61.
88. Brown B, Burton P, Mann S, Parisi A. Fluctuations in intra-ocular pressure with sleep: II. Time course of IOP decrease after waking from sleep. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1988;8:249-252.
89. Wildsoet C, Eyeson-Annan M, Brown B, Swann PG, Fletcher T. Investigation of parameters influencing intraocular pressure increases during sleep. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1993;13:357-365.
90. Brown B. Diurnal variation of IOP (letter). *Ophthalmology*. 1991;98:1485-1486.
91. Wilensky JT. Diurnal variations in intraocular pressure. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1991;89:757-790.
92. Schwartz B. Physiological effects of corticosteroids on the eye. *Int Ophthalmol Clin*. 1966;6:753-797.

93. Weitzman ED, Henkind P, Leitman M, Hellman L. Correlative 24-hour relationships between intraocular pressure and plasma cortisol in normal subjects and patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1975;59:566-572.
94. Rohde BH, Chiou GCY. Endogenous control of intraocular pressure by melatonin. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*. 1985;26:104.
95. Samples JR, Krause G, Lewy AJ. Effect of melatonin on intraocular pressure. *Curr Eye Res*. 1988;7:649-653.
96. Toker E, Yenice O, Temel A. Influence of serum levels of sex hormones on intraocular pressure in menopausal women. *Glaucoma*. 2003;12:436-440.
97. Ebeigbe JA, Ebeigbe PN. Sex hormone levels and intraocular pressure in postmenopausal Nigerian women. *Afr J Med Sci*. 2013;42:317-323.
98. Rahman, Cannon PS, Sadiq SA. Tonopen versus Goldmann applanation tonometry for detecting restrictive thyroid eye disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2010;26:36-38.
99. Miller D. Pressure of the lid on the eye. *Arch Ophthalmol*. 1967;78:328-330.
100. Li M, Wang M, Guo W, Wang J, Sun X. The effect of caffeine on intraocular pressure: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:435-442.
101. Buckingham T, Young R. The rise and fall of intra-ocular pressure: the influence of physiological factors. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1986;6:95-99.
102. Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL, Gelbart SS. Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology*. 1980 ;87: 222-228.
103. Diestelhorst M, Kriegelstein GK. The effect of the water-drinking test on aqueous humor dynamics in healthy volunteers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;232:145-147.

104. Roth JA. Inadequate diagnostic value of the water-drinking test. *Br J Ophthalmol*. 1974;58:55-61.
105. Miller D. The relationship between diurnal tension variation and the water-drinking test. *Am J Ophthalmol*. 1964;58:243-246.
106. Marcus DF, Krupin T, Podos SM, Becker B. The effect of exercise on intraocular pressure: I. Human beings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1970;9:749-752.
107. Leighton DA, Phillips CI. Effect of moderate exercise on the ocular tension. *Br J Ophthalmol*. 1997;54:599-605.
108. Kieler RA, Teraslinna P, Rowe DG, Jackson J. Standardized aerobic and anaerobic exercise: Differential effects on intraocular tension, blood pH, and lactate. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1975;14:782-785.
109. Armaly MF, Jepson NC. Accommodation and the dynamics of the steady-state intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1962;1:480-483.
110. Cassidy L, Delaney Y, Fitzpatrick P, Blake J. Effect of accommodation on intraocular pressure in glaucomatous eyes. *Ir J Med Sci*. 1998;167:17-18.
111. Segal P, Gebicki L, Janiszewski S, Skwierczynska J. Intraocular pressure during pressure breathing. I Healthy adults. *Am J Ophthalmol*. 1967;64:956-964.
112. Segal P, Gebicki L, Janiszewski S, Skwierczynska J. Intraocular pressure during pressure breathing. II Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1967;64:965-968.
113. Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S, Hertzmark E, Mukherji B, Kunen MZ. Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument player. *Ophthalmology*. 2001;108:635-636.
114. Mahajan D, Sharma R, Garg SP, Venkatesh P, Sihota R, Dada T. Clinical profile of uveitis-related ocular hypertension. *Int Ophthalmol*. 2014;34:1221-1226.

115. Rosa N, Lanza M, Borrelli M, De Bernardo M, Palladino A, Di Gregorio MG, Pascotto F, Politano L. Low intraocular pressure resulting from ciliary body detachment in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology*. 2011;118:260-264.
116. Oshitari T, Fujimoto N, Hanawa K, Adachi-Usami E, Roy S. Effect of chronic hyperglycemia on intraocular pressure in patients with diabetes. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:363-365.
117. Gutmann SM, Vaziri ND. Effect of hemodialysis on intraocular pressure. *Artif Organs*. 1984;8:62-65.
118. Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2566-2573.
119. Jonas JB, Gründler AE. Prevalence of diabetes mellitus and arterial hypertension in primary and secondary open-angle glaucomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236:202-206.
120. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. San Francisco, CA, American Academy of Ophthalmology, 2006.
121. Mosaed S, Liu JH and Weinreb RN. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:320-324.
122. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, Lee BL, Mansberger SL, Weinreb RN. Elevation of human intraocular pressure at night under moderate illumination. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2439-2442.
123. Hara T, Hara T, Tsuru T. Increase of peak intraocular pressure during sleep in reproduced diurnal changes by posture. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:165-168.
124. Phelps CD, Woolson RF, Kolker AE, Becker B. Diurnal variation in intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 1974;77:367-377.

125. Hyams SW, Bergman D, Keroub C. The effect of hospitalization on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:519-521.
126. Maslenikow A. Uber Tagesschwankungen des intraokularen Druckes bei Glaukom. *Z. Augenheilkd.* 1904;11:564.
127. Weinred RN, Liu JH. Nocturnal rhythms of intraocular pressure. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:269-270.
128. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1975;79:559-566.
129. Pointer JS. The diurnal variation of intraocular pressure in non-glaucomatous subjects: relevance in a clinical context. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1997;17:456-465.
130. Zeimer RC, Wilensky J T, Gieser DK, Welch DB, Mori MT, Kahanic D. Application of a self-tonometer to home tonometry. *Arch Ophthalmol.* 1968;104:49-53.
131. Theofylaktopoulos I, Diestelhorst M, Krieglstein G. Self- tonometry with the ocuton S versus Goldmann tonometry. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237:720-724.
132. Andrada Mazquez MT, Fesser Oroz I, Anton Lopez A. Estudio comparativo de dos tonómetros portátiles: Tono-Pen XL y Perkins. *Arch Soc Esp Oftalm.* 2003;78:189-196.
133. Baskett JS, Goen TM, Terry JE. A comparison of Perkins and Goldmann applanation tonometry. *J Am Optom Assoc.* 1986;57:832-834.
134. Wozniak K, Köller AU, Spörl E, Böhm AG, Pillunat LE. Intraocular pressure measurement during the day and night for glaucoma patients and normal controls using Goldmann and Perkins applanation tonometry. *Ophthalmologe.* 2006;103:1027-1031.
135. Whitacre MM, Emmig M, Hassanein K: The effect of Perkins, Tono-Pen, and Schiotz tonometry on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 1991;111:59-64.

136. Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-casa JM, Castillo A, Mendez C, Fernandez-Vidal A, García-Sánchez J. Circadian IOP-lowering efficacy of travoprost 0.004% ophthalmic solution compared to latanoprost 0.005%. *Curr Med Res Opi.* 2006;22:1689-1697.
137. Kothe AC. The effect of posture on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal and glaucomatous eyes. *Surv Ophthalmol.* 1994;38:S191-S197.
138. Hagen S. Glaucoma pressure curves. *Acta Ophthalmol.* 1924;2:199-212.
139. Sidler-Huguenin. Die Späterfolge der Glaukombehandlung bei 76 Privatpatienten von Prof Haab. *Beitr Augenheilkd.* 1898;32:96.
140. Wilensky JT, Gieser DK, Dietsche ML, Mori MT, Zeimer R. Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology.* 1993;100:940-944.
141. Wildsoet CF, Brown B, Swann PG. Darkness and sleep as contributing factors to diurnal variation in intraocular pressure. *Glaucoma.* 1990;12:140-147.
142. Schwartz B, Seddon JM. Increased plasma cortisol levels in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 1981;99:1791-1794.
143. Graham PA, Hollows FC. Sources of variation in tonometry. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1964;84:597-613.
144. Bankes JLK, Perkins ES, Tsoulas S, Wright JE. Bedford glaucoma survey. *Br Med J.* 1968;1:791-796.
145. Lenon RG, Turnbull CD. Diurnal intraocular pressure variation in a glaucoma screening programme. *Arch Ophthalmol.* 1968;80:714-717.
146. Sacca SC, Rolando M, Marletta A, Macri A, Cerqueti P, Ciurlo G. Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica.* 1998;212:115-119.
147. Sihota R, Saxena R, Gooi M, Sood A, Gulati V, Pandey RM. A comparison of the circadian rhythm of intraocular pressure in primary phronic angle closure glaucoma, primary open angle glaucoma and normal eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2005;53: 243-247.

148. De Venecia G, Davis MD. Diurnal variation in intraocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol*. 1963;69:752-757.
149. Katavisto M. The diurnal variations of intraocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 1964;78:1-131.
150. Kida T, Liu JH, Weinred RN. Effect of 24-h corneal biomechanical changes on intraocular pressure measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4422-4426.
151. Stewart WC, Konstas AGP, Nelson LA, Krufft B. Meta-analysis of 24- hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology*. 2008;115:1117-1122.
152. Sadkovskaya A. N: Diurnal orthoclinostatic investigations of intraocular pressure on healthy eyes using elastotonometry, *Oftal. Zh*.27:126,1972.
153. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Defranco I, Perfetti S, Varotto A,Tenna V. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 1998;105:209-215.
154. Dinn R, Zimmerman B, Shuba I, Doan A, Maley M, Greenlee E, Alward W, Kwon Y. Concordance of diurnal intraocular pressure between fellow eyes in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2007;114:915-920.
155. Shuba L, doan A, Maley M, Zimmerman B, Dinn R, Greenlee E, Alward W, Kwon Y. Diurnal fluctuation and concordance of intraocular pressure in glaucoma suspects and normal tension glaucoma patients. *Glaucoma*. 2007;16:307-312.
156. Cooper RL, Beale DG, Constable IJ, Grose GC. Continual monitoring of intraocular pressure: effect of central venous pressure, respiration, and eye movements on continual recordings of intraocular pressure in the rabbit, dog, and man. *Br J Ophthalmol*. 1979;63:789-804.
157. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, Tello C, Ritch R. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:793-797.

158. Gonzalez I, Pablo IE, Pueyo M, Ferrer B, Melcon E, Abecia E, Honrubia FM. Assessment of diurnal tension curve in early glaucoma damage. *Int Ophthalmol*. 1997; 20:113-115.
159. Singh K, Shrivastava A. Intraocular pressure fluctuations: how much do they matter?. *Current Opin Ophthalmol*. 2009;20:84-87.
160. Fogagnolo P, Orzalesi N, Ferreras A, Rossetti L. The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours?. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:2209-2215.